

See lehekülg on tõlgitud masintõlkega [\[Linki\]](#). Masintõlkes võib olla vigu, mis võivad vähendada selgust ja õigsust; ombudsman ei vastuta mis tahes erisuste korral. Kõige usaldusväärsem ja õiguskindlam teave on algversioonis eespoolisel lingil (inglise keel). Lisateave on meie [keele- ja tõlkepoliitikas](#) [\[Linki\]](#).

Otsus juhtumi 1475/2016/JAS kohta, mis uurib inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiinidega seotud esildismenetluse käsitlemist Euroopa Ravimiameti poolt

Otsus

Juhtum 1475/2016/JAS - **Alguskuupäev:** {0} 05/12/2016 - **Otsuse kuupäev:** {0} 16/10/2017
- **Asjassepuutuvad institutsioonid** Euroopa Ravimiamet (Haldusomavoli ei tuvastatud) |

Kõnealuses juhtumis uuriti, kuidas Euroopa Ravimiamet (EMA) viis läbi esildismenetluse, mis on juba ELi turul olevate ravimitega seotud küsimuste käsitlemise menetlus. Konkreetne esildismenetlus oli seotud inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiinidega. Inimese papilloomiviiruse vaktsiinid ennetavad nakatumist selle viiruse enimlevinud tüüpidesse, mis võivad põhjustada emakakaelavähki.

Menetluse viis läbi ravimiohutuse riskihindamise komitee, mis on turul olevate ravimite ohutuse jälgimise eest vastutav EMA komitee. Menetluse eesmärk oli uurida, kas on tõendeid HPV-vastase vaktsineerimise ja kahe sündroomi – kompleksse regionaalse valusündroomi (jäsemeid mõjutav krooniline valuseisund) ning posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi (seisund, kus pulss kiireneb pärast istumist või püstitõusmist, kutsudes esile sellised sümptomid nagu peapööritus ja minestus) – vahelise põhjusliku seose kohta. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tõendid ei toetanud järeldust, et HPV-vaktsiinid põhjustavad kompleksset regionaalset valusündroomi või posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi. Seda järeldust kinnitas hiljem EMA inimravimite komitee ja sama seisukohta jagavad maailma muud tervishoiuasutused.

Kaebuse esitajad väljendasid muret esildismenetluse käsitlemise, selle läbipaistvuse ja avalikkuse ning erapooletuse pärast. Peamiselt ei nõustunud nad ravimiohutuse riskihindamise komitee teadustöö laadiga.

Euroopa Ombudsmani büroo ei ole teadusasutus. Ombudsmani roll ei sisalda seisukoha võtmist spetsialiseeritud teadusasutuste tehtud teaduslike hindamiste (nt EMA ravimiohutuse hindamine) asjaolude kohta.



Ombudsman võib siiski püüda hinnata, kas sellistel teadusasutustel nagu EMA on olemas vajalikud menetluslikud tagatised, et garanteerida teaduslike tõendite **täielik ja sõltumatu** läbivaatamine ning nende tagatiste nõuetekohane rakendamine igas konkreetsetes menetluses.

Pärast nende menetlusaspektide uurimist, mille üle kaevati, jõudis ombudsman järeldusele, et uurimise käigus ei tuvastatud ühtegi menetlusprobleemi, mis võiks ravimiohutuse riskihindamise komitee tööd ja esildismenetluse raames tehtud järeldusi negatiivselt mõjutada. Teaduslike tõendite läbivaatamine oli täielik ja sõltumatu.

Kuna on tähtis tagada kodanike usaldus asutuste (näiteks EMA) menetluste vastu, soovitas ombudsman EMA-l ennetavalt avalikustada võimalikult palju teavet oma komiteede teadustöö kohta.

Vastuseks ombudsmani uurimise käigus antud soovitusel nõustus EMA üle vaatama ekspertidele kehtestatud konfidentsiaalsusnõuded, et eksperdid võiksid pärast teadusliku arutelu lõppu avalikult selle üksikasju arutada.

Samuti soovitas ombudsman, et EMA annaks rohkem teavet tema valduses olevate tähtsate dokumentide kohta, et kodanikel oleks hõlpsam taotleda juurdepääsu sellistele dokumentidele.

Lõpetuseks leiab ombudsman, et HPV-vaktsiine käsitlevas esildismenetluses järgiti täielikult EMA huvide konflikti poliitikat. Ühtegi huvide konflikti ei tuvastatud. Seetõttu leiti, et asjaomased eksperdid on viinud kõnealuse menetluse läbi täiesti sõltumatult.

Ombudsman jõudis järeldusele, et EMA ei kasutanud haldusomavoli HPV-vaktsiine käsitleva esildismenetluse arutamisel.

Abstraktne

See juhtum puudutas seda, kuidas Euroopa Raviamet (EMA) viis läbi konsulteerimismenetluse, mis on menetlus ELis juba turul olevate ravimitega seotud küsimuste lahendamiseks. Spetsiifiline esildismenetlus oli seotud inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiinidega. HPV vaktsiinid ennetavad kõige levinumate HPV tüüpidega infektsioone, mis võivad põhjustada emakakaelavähki.

Menetluse viis läbi ravimiohutuse riskihindamise komitee, mis on Euroopa Raviameti turul olevate ravimite ohutuse järelevalve komisjon. Menetluse eesmärk oli uurida, kas on tõendeid põhjusliku seose kohta HPV-vaktsineerimise ja kahe sündroomi vahel, kompleksne piirkondlik valusündroom (CRPS), jäsmete krooniline valuseisund ja posturaalne ortostaatilise tahhükardia sündroom (POTS), mille korral südame löögisagedus suureneb pärast istumist või püstitõusmist, põhjustades selliseid sümptomeid nagu pearinglus ja minestamine. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tõendid ei toeta järeldust, et HPV vaktsiinid põhjustavad



CRPS-i või POTS-i. Seda järelust kinnitas hiljem EMA inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee. Seda järelust jagavad ka teised tervishoiuasutused üle kogu maailma.

Kaebuse esitajad väljendasid muret esildismenetluse käsitlemise, läbipaistvuse ja avatuse ning erapooletuse pärast. Nad ei nõustunud peamiselt ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku töö laadiga.

Euroopa Ombudsmani büroo ei ole teadusasutus. Ombudsmani roll ei hõlma seisukoha võtmist spetsialiseeritud teadusasutuste tehtud teaduslike hindamiste, näiteks Euroopa Ravimiameti hinnangu kohta ravimi ohutusele.

Ombudsman võib siiski püüda hinnata, kas sellistel teadusasutustel nagu EMA on olemas vajalikud menetluslikud tagatised tagamaks, et teaduslike tõendite uurimine on **täielik ja sõltumatu**, ning kas neid kaitsemeetmeid on mis tahes menetluses nõuetekohaselt kohaldatud.

Pärast kaebuses käsitletud menetluslike aspektide uurimist jõudis ombudsman järeldusele, et tema uurimise käigus ei tuvastatud ühtegi menetluslikku probleemi, mis oleks võinud ravimiohutuse riskihindamise komitee tööd ja järeldusi esildismenetluses negatiivselt mõjutada. Teaduslike tõendite uurimine oli täielik ja sõltumatu.

Arvestades, kui oluline on tagada kodanike usaldus selliste organite nagu EMA menetluste vastu, teeb ombudsman ettepaneku, et EMA avalikustaks ennetavalt võimalikult palju teavet oma komiteede teadusliku töö kohta.

Vastuseks ombudsmani uurimise käigus tehtud soovitusetele nõustus EMA vaatama läbi ekspertide konfidentsiaalsusnõuded, et eksperdid saaksid pärast arutelu lõppu arutada avalikult teadusliku arutelu üksikasju.

Ombudsman teeb ka ettepaneku, et EMA annaks rohkem teavet tema valduses olevate asjakohaste dokumentide kohta, et kodanikel oleks lihtsam taotleda juurdepääsu sellistele dokumentidele.

Lõpuks leiab ombudsman, et Euroopa Ravimiameti huvide konflikti poliitikat järgiti täielikult HPV vaktsiinidega seotud esildismenetluse käigus. Huvide konflikti ei tuvastatud. Seega leiti, et asjaomane menetlus viidi läbi täiesti sõltumatult asjaomaste teadusekspertide poolt.

Ombudsman järeldab, et Euroopa Ravimiametil ei esinenud HPV vaktsiinide esildismenetluse käsitlemisel haldusomavoli.

Kaebuse taust

1. Kaebus, mille esitasid kolm teadlast, arst ja üks Euroopa Parlamendi liige, puudutab seda, kuidas Euroopa Ravimiamet tegeleb inimese papilloomiviiruse (HPV) vaktsiinidega seotud nn esildismenetlusega [1].



2. HPV vaktsiinid ennetavad kõige levinumate HPV tüüpidega infektsioone, mis võivad põhjustada eelkõige **emakakaelavähki**. Emakakaelavähk on maailmas naiste seas neljas kõige levinum vähk, põhjustades umbes veerand miljonit surmajuhtumit aastas [2]. Ainuüksi Euroopa Liidus diagnoositakse igal aastal 34,000 naisel emakakaelavähki ja sellest sureb igal aastal 13,000 Euroopa naist [3].

3. Praeguseks on mitmel kontinendil läbi viidud kliiniliste uuringute ja turustamisjärgse järelevalve andmed näidanud, et HPV vaktsiinid on ohutud [4]. Alates HPV vaktsiini esmakordsest lubamisest 2006. aastal on kogu maailmas levitatud üle 270 miljoni HPV vaktsiinidoosi. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) ülemaailmse vaktsiiniohutuse nõuandekomitee [5], mis on sõltumatute ekspertide rühm, 2017. aasta ülevaates ei tuvastatud vaktsiinidele kõrvaltoimeid, välja arvatud minestamine, üldine ärevus või stressiga seotud reaktsioon süstimisel ning väga harva (ligikaudu 1,7 juhtu miljoni annuse kohta) anafülaksia (mis on raske allergilise reaktsiooni tehniline nimetus). Üldiselt leiab GACVS, et HPV vaktsiinid on „*väga ohutud*“ [6].

4. Kuna WHO leiab, et HPV vaktsiinid on ohutud ja tõhusad, soovib ta lisada HPV vaktsiinid riiklikesse immuniseerimisprogrammidesse [7]. ELi liikmesriigid on seda soovitus järginud [8]. GACVSi kohaselt on nende programmide eelised juba ilmsed: Mitmed riigid, kes on kasutusele võtnud HPV vaktsiinid, on teatanud emakakaela vähieelsete kahjustuste 50 % vähenemisest nooremate naiste seas. Seevastu emakakaelavähi suremuse määr teistes riikides, kus HPV-vaktsineerimist ei soovitata ennetavalt, suurenes [9].

5. ELis vastutab HPV vaktsiinidele lubade andmise ja nende ohutuse järelevalve eest **Euroopa Ravimiamet** (EMA). Euroopa Ravimiametis on **ravimiohutuse riskihindamise komitee** [10] ülesanne jälgida juba turul olevate ravimite ohutust. Ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed on ELi liikmesriikide ning Islandi ja Norra nimetatud riiklikud eksperdid. Ravimiohutuse riskihindamise komiteesse kuuluvad ka sõltumatud teaduseksperdid ning patsiendiorganisatsioonide ja tervishoiutöötajate esindajad, kelle on nimetanud Euroopa Komisjon [11]. Kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete nimed avalikustab EMA. Euroopa Ravimiamet avaldab ka kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete huvide deklaratsioonid.

6. EL on kehtestanud süsteemi, mis jälgib ravimite ohutust kogu nende tegeliku kasutamise ajal (selle valdkonna tegevusi nimetatakse **ravimiohutuse** järelevalveks [12]). Oluline osa nendest jõupingutustest on ravimite arvatavate **kõrvaltoimetega** seotud teabe haldamine ja analüüsimine. ELis kogutakse teavet selliste reaktsioonide kohta andmebaasi EudraVigilance [13].

7. **Euroopa Ravimiameti tööd reguleerivad** eeskirjad hõlmavad mitut nn **esildismenetlust, mis on menetlused**, mida kasutatakse ravimi ohutuse või kasulikkuse ja riski tasakaalu tagamiseks pärast müügiloa saamist [14]. Sellise menetluse käigus tehakse EMA teaduskomiteedele ülesandeks hinnata tõstatatud küsimust teaduslikult. Esildised Euroopa Ravimiametile võivad algatada komisjon, mis tahes ELi liikmesriik või ravimit turustav ettevõtte.



8. HPV vaktsiinide puhul on esildismenetlust kasutatud selleks, et uurida, kas vaktsiinide ja kahe sündroomi vahel, mida nimetatakse **kompleksseks regionaalseks valusündroomiks (CRPS)**, jäsemeid mõjutav krooniline valuseisund) ja **posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroomi (POTS)** vahel on seos, mis põhjustab selliseid sümptomeid nagu pearinglus ja minestamine, samuti peavalu, valu rinnus ja nõrkus. Mõlemad sündroomid esinevad üldpopulatsioonis sõltumata vaktsineerimisest ja võivad kattuda teiste haigustega, muutes diagnoosimise raskeks nii üldpopulatsioonis kui ka vaktsineeritud inimestel [15]. Komisjon algatas 2015. aasta juulis Taani taotlusel esildismenetluse [16]. Komisjon palus EMA-l esitada oma arvamus selle kohta, kas on tõendeid põhjusliku seose kohta HPV-vaktsineerimise ning CRPSi ja/või POTSi vahel, ning kui jah, siis kas on vaja muuta ravimiteavet [17].

9. Pärast esildismenetluse algatamist nimetas ravimiohutuse riskihindamise komitee Ühendkuningriigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikme ravimiohutuse riskihindamise komitee **raportööriks**. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nimetas **kaasraportöörideks** ka Rootsi ravimiohutuse riskihindamise komitee ja Belgia ravimiohutuse riskihindamise komitee liikme [18]. Need kolm ravimiohutuse riskihindamise komitee liiget võtsid teadusliku hindamise eestvedaja rolli. Ravimiohutuse riskihindamise komitee koostas ka loetelu küsimustest, millele vaktsiini turustavad ettevõtted peavad vastama (mida nimetatakse müügiloa hoidjateks või müügiloa hoidjateks). Need küsimused avaldati hiljem [19]. Seejärel jagati müügiloa hoidjate vastuseid iga ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmega ning (kaas)raportööride hinnanguga vastustele ja muudele kättesaadavatele andmetele, näiteks EudraVigilance'ilt.

10. **Hindamise** käigus konsulteeris ravimiohutuse riskihindamise komitee ka **vaktsiinide teadusliku nõuanderühmaga (SAG-V)**, [20] mis koosnes vaktsiinidega seotud sõltumatutest ekspertidest, kes andis ravimiohutuse riskihindamise komiteele nõu mitmes küsimuses. SAG-V kohtumisel, kus arutati HPV vaktsiine, osalesid ka uuritavate sündroomide, neuroloogia, kardioloogia ja farmakoepidemioloogia eksperdid. SAG-V nõuanded ravimiohutuse riskihindamise komiteele avaldati hiljem lõpliku hindamisaruande osana [21].

11. **Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas 2015. aasta novembris, et tõendid ei toeta järeldust, et HPV vaktsiinid põhjustavad CRPSi või POTS-i.** Läbivaatamise käigus ei leitud tõendeid selle kohta, et nende sündroomide üldine määr vaktsineeritud tüdrukutel erineks nende sündroomide eeldatavast määrast nendes vanuserühmades, isegi kui võtta arvesse võimalikku ebapiisavat teatamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis seetõttu, et ei ole põhjust muuta vaktsiinide kasutamise viisi ega muuta kehtivat ravimiteavet. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et HPV vaktsiinide kasulikkus on jätkuvalt suurem kui sellega kaasnevad riskid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee 40-leheküljeline hindamisaruanne tehti seejärel üldsusele kättesaadavaks [22].

12. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusi jagavad ka teised avaliku sektori asutused. 2017. aastal kinnitas WHO GACVS veel kord oma 2016. aasta järeldust, [23] et puuduvad tõendid, mis viitaksid põhjuslikule seosele HPV vaktsiini ja CRPSi või POTS [24] vahel. Ameerika Ühendriikides ei ole haiguste tõrje ja ennetamise keskuste järelevalve avastanud pärast HPV vaktsineerimist CRPS-i või POTSiiga seotud ohutusprobleeme [25].



13. Euroopa Raviameti **inimtervishoius kasutatavate ravimite** komitee [26] – iga ELi liikmesriigi [27] määratud kõrgetasemelistest ekspertidest koosnev inimtervishoius kasutatavate ravimite eest vastutav komisjon nõustus ühehäälselt ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel. Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et HPV vaktsiinide kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, ja soovitas säilitada müügiload [28] .

14. 2016. aasta jaanuaris tegi komisjon otsused HPV vaktsiinide müügilubade säilitamise kohta [29] .

15. 2016. aasta mais võtsid kaebuse esitajad Euroopa Raviametiga ühendust seoses esildismenetluse käsitlemisega. Samuti palusid nad EMA-lt seotud dokumente. Ema vastas kaebuse esitajatele ja andis neile juurdepääsu taotletud dokumentidele (SAG-V koosoleku protokollid).

16. Kaebuse esitajad esitasid ombudsmanile kaebuse 2016. aasta oktoobris.

Uurimine

17. Ombudsman algatas kaebuse uurimise. Kaebuse esitajad on seisukohal, et:

- 1) EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee tegi esildismenetluse käsitlemisel vigu;
- 2) suunamismenetlus ei olnud piisavalt läbipaistev ja avatud;
- 3) suunamismenetlusega seotud huvide konflikti küsimuste käsitlemine ei olnud piisav.

18. Ombudsman kohtus kõigepealt EMAGA, et selgitada kaebuse esitajate muresid. Seejärel palus ombudsman EMA-l vastata mitmele kaebuse esitajate argumentidel põhinevale küsimusele. Ombudsman sai ka kaebuse esitajate märkused EMA vastuse kohta. Lõpuks palus ombudsman EMA-l esitada talle kõigi esildismenetluse käigus koostatud sisearuannete redigeerimata versioonid. Ombudsmani otsuses võetakse arvesse kõike eespool toodud ja kättesaadavaks tehtud ulatuslikke dokumente.

Ombudsmani hinnang HPV vaktsiinide esildismenetlusele

19. Kaebus ja selle analüüs on tingimata üksikasjalik ja keeruline. Seepärast antakse käesolevas otsuses ülevaade peamistest järeldustest, samas kui kaebuse esitajate argumentide üksikasjalik hinnang on esitatud **lisas** .

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangu kohta



20. Kaebuse esitaja esitas mitu muret seoses HPV vaktsiinidega seotud esildismenetlusega. Esildismenetluses paluti ravimiohutuse riskihindamise komiteel teha teaduslik hindamine, nimelt hinnata, kas on tõendeid põhjusliku seose kohta HPV-vaktsineerimise ning CRPSi ja POTSi sündroomide [30] vahel.

21. Euroopa Ombudsmani büroo ei ole teadusasutus. Ombudsman tegeleb *haldustegevusega* seotud kaebustega ja tema pädevusse ei kuulu [31] spetsialiseerunud teadusasutuste tehtud teaduslike hindamiste eeliste uurimine.

22. Ombudsman võib siiski püüda hinnata, kas teadusasutustel, näiteks Euroopa Ravimiametil, on **olemas vajalikud menetluslikud tagatised** tagamaks, et neile **antavad teaduslikud nõuanded on võimalikult täielikud ja sõltumatud, ning kas neid kaitsemeetmeid on mis tahes menetluses nõuetekohaselt kohaldatud** [32] .

23. Menetluse kohta märgib ombudsman, et ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed tegid esildismenetluse kohta otsuse ulatuslike andmete alusel. Need andmed esitasid HPV vaktsiine turustavad ettevõtted, aga ka muud allikad, sealhulgas EMA enda kõrvaltoimete andmebaas, liikmesriigid ja patsiendirühmade esitatud andmed. (Kaas)raportöörid, ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed, kes võtsid juhtrolli teaduslikus hindamises, hindasid kõiki neid andmeid, mida seejärel jagati kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetega. Seejärel oli kõigil ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetel võimalus kommenteerida kõiki kättesaadavaid andmeid ja (kaas)raportööride tehtud järeldusi. (Kaas)raportöörid käsitlesid kõiki ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete märkusi.

24. Ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed esitasid menetluse alguses erinevad seisukohad. Pärast kõigi tõendite hindamist ja pärast arvamuste vahetust ravimiohutuse riskihindamise komitees ja konsulteerimist sõltumatute ekspertide rühmaga **märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee iga liige, et vaktsiinid ei põhjusta kaht uuritavat sündroomi, CRPS ja POTS** .

25. Kuna ravimiohutuse riskihindamise komitee iga liige nõustus järeldusega, et vaktsiinid ei põhjusta kaht uuritavat sündroomi, peab ombudsman seetõttu leidma, et iga ravimiohutuse riskihindamise komitee liige leidis, et esialgseid probleeme on piisavalt käsitletud. Seejärel kiitis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused heaks inimravimite komitee, mis on Euroopa Ravimiameti kõrgeim inimintervishioid kasutatavate ravimite komitee. Ettevaatusabinõuna ja kooskõlas paljude ravimite puhul kasutatava tavaga soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee jätkata HPV vaktsiinide ohutuse hoolikat jälgimist.

26. Kaebuse esitajad vaidlustavad peamiselt ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku töö. Nad ei nõustu ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega, mis põhinesid kättesaadavatel andmetel. Samuti seavad nad kahtluse alla nende andmete kindlakstegemiseks kasutatud meetodika teadusliku sobivuse. Nagu juba selgitatud, ei ole ombudsmanil võimalik teadusküsimustes seisukohta võtta. Ta märgib siiski, et ravimiohutuse riskihindamise komitee eksperdid jõudsid oma järelduste suhtes üksmeelele. Ravimiohutuse



riskihindamise komitee seisukohta kinnitas ka inimravimite komitee, mis koosnes ka kvalifitseeritud ekspertidest.

27. Eespool toodut arvesse võttes ei leia ombudsman haldusomavoli seoses ravimiohutuse riskihindamise komitee töö teostamise viisiga.

28. Ombudsman tunnistab, et väga keerulisest teaduslikust menetlusest, näiteks ravimi suunamisest teavitamisel on raskusi. Seetõttu teeb ta ettepaneku, et EMA leiaks viise, kuidas üksikasjalikumalt selgitada, näiteks avaldades veebis rohkem teavet selle kohta, kuidas teaduskomiteed järeldusteni jõuavad, ning kuidas käsitletakse hindamise käigus tekkivaid eriarvamusi.

Läbipaistvuse ja avatuse kohta

29. Kaebuse esitajad väitsid, et konfidentsiaalsus, mida EMA oma teadusekspertidelt nõuab, on liiga piirav. Ombudsman nõustub, et selliste arutelude läbipaistvus loob usalduse EMA ja EMA töö vastu.

30. Seetõttu tegi ombudsman ettepaneku, et EMA võiks olukorda parandada. Euroopa Raviamet on nüüd nõustunud vaatama läbi oma standardsed konfidentsiaalsusdeklaratsioonid, et eksperdid saaksid teatavatel tingimustel arutada avalikult arutelu, mis on toimunud teaduskomiteedes, näiteks ravimiohutuse riskihindamise komitees pärast küsimuse lahendamist.

31. Ombudsman tegi ka EMA-le ettepaneku kaaluda kõigi oma asjakohaste dokumentide loetelude avalikustamist konkreetsete esildismenetluste kohta. See lihtsustaks kodanike jaoks asjakohaste dokumentide kindlakstegemist ja vähendaks EMA halduskoormust. Teise võimalusena võiks EMA kaaluda muid viise kodanike abistamiseks selliste dokumentide tuvastamisel.

32. Lõpuks leiab ombudsman, et EMA otsus kustutada mõnede oma töötajate nimed kaebuse esitajate nõutud dokumentidest oli kooskõlas ELi andmekaitse-eeskirjadega [33].

Väidetavate huvide konfliktide kohta

33. Kaebuse esitajad tõstatasid mitu muret seoses EMA huvide konflikti tavadega, mis on seotud tema teadusekspertidega, näiteks nendega, kes on seotud HPV vaktsiinide esildismenetlusega.

34. Ema teadusekspertide suhtes kohaldatakse EMA poliitikat teaduskomiteede liikmete ja ekspertide konkureerivate huvide käsitlemise kohta [34]. Selle osana haldab EMA avalikku andmebaasi kõigi ekspertide kohta, kes on EMA teaduskomiteede, töörühmade ja muude rühmade liikmed või kes pakuvad muul viisil teaduslikku ekspertiisi [35]. Andmebaas sisaldab



ekspertide huvide deklaratsioone. Ekspertid allkirjastavad igal aastal deklaratsiooni, et EMA saaks kontrollida, et neil ei ole farmaatsiatööstuses mingeid finants- või muid huve, mis võiksid mõjutada nende erapooletust.

35. Üks kaebuse esitajate mure oli, et nad ei leidnud andmebaasist kahe HPV-vaktsiini esildismenetluses osalenud eksperdi avaldusi.

36. Ombudsman palus EMA-l esitada puuduvad deklaratsioonid, mida ta ka tegi. Nendest avaldustest ei ilmnunud ühtegi huvi, mis oleks võinud kahjustada nende sõltumatust, ja seetõttu peeti nende osalemist menetluses õiguspäraseks. Ema selgitas, et need deklaratsioonid ei olnud tema andmebaasis, sest nende vanad deklaratsioonid olid aegunud, ning need eemaldati automaatselt andmebaasist, kui kaebuse esitajad püüdsid neile juurde pääseda. Ombudsman märgib, et huvide deklaratsioonide korrapärane uuendamine on hea haldustava.

37. Kaebuse esitajad väljendasid muret ka teatavate ekspertide osalemise pärast ravimiohutuse riskihindamise komiteed nõustanud ekspertrühmas SAG-V. Pärast kõigi asjaomaste ekspertide huvide deklaratsioonide saamist ja läbivaatamist järeldeb ombudsman, et otsused ekspertide osalemise kohta SAG-V-s olid mõistlikud ja kooskõlas EMA huvide konflikti poliitikaga.

Järeldus

Uurimise põhjal lõpetab ombudsman selle juhtumi järgmise järeldusega [36] :

Euroopa Raviametil HPV vaktsiinide esildismenetluse käsitlemisel haldusomavoli ei esinenud .

Kaebuse esitajaid ja EMAd teavitatakse sellest otsusest .

Parandusettepanekud

Ombudsman teeb ettepaneku, et Euroopa Raviamet jätkaks võimaluste uurimist, kuidas selgitada üldsusele üksikasjalikumalt, kuidas tema teaduskomiteed jõuavad teaduslike järeldusteni ja kuidas käsitletakse hindamise käigus tekkivaid eriarvamusi. Seda saaks teha näiteks internetis rohkem teavet avaldades.

Ombudsman teeb ettepaneku, et Euroopa Raviamet kaaluks kõigi tema valduses olevate ja konkreetse esildismenetlusega seotud asjakohaste dokumentide loetelude kättesaadavaks tegemist või et EMA kaaluks muid viise, kuidas aidata kodanikel kindlaks teha dokumendid, mida nad soovivad saada.

Emily O'Reilly Euroopa Ombudsman

Strasbourg, 16.10.2017



Lisa – Üksikasjalik hinnang kaebuse esitajate argumentidele

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangu kohta

Suunamismenetluse ülevaade

1. Ema esildismenetlus HPV vaktsiinide kohta koosnes järgmistest etappidest [37] :

Kuupäev

Menetlusetapid

Juuli 2015

Euroopa Komisjon algatab HPV vaktsiinide kohta esildismenetluse [38]

6.–9. juuli 2015

Ema ravimiohutuse riskihindamise komitee algatab menetluse, määrab (kaas)raportöörid ja võtab vastu küsimuste loetelu [39] , millele peavad vastama HPV vaktsiine müüvad ettevõtted (neid ettevõtteid nimetatakse müügiloa hoidjateks või müügiloa hoidjateks) [40]

August 2015

Müügiloa hoidjad esitavad oma vastused ravimiohutuse riskihindamise komiteele.

25. september 2015

Raportööri ja kahe kaasraportööri esialgsed hindamisaruanded edastatakse ravimiohutuse riskihindamise komiteele ja Euroopa Raviameti inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele.

5.–8. oktoober 2015

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võtab vastu vaktsiinide teadusliku nõuanderühma (SAG-V) ekspertidele esitatavate küsimuste loetelu [41]

21. oktoober 2015

SAG-V koosolek



28. oktoober 2015

Ajakohastatud (kaas)raportööride esialgsed hindamisaruanded edastatakse ravimiohutuse riskihindamise komiteele ja inimravimite komiteele.

6. november 2015

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võtab konsensuse alusel vastu järelduse, et olemasolevad tõendid ei toeta järeldust, et HPV vaktsiinid põhjustavad CRPSi ja POTS-i, ning soovib säilitada müügiload [42].

16.–19. november 2015

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldustega ja võtab konsensuse alusel vastu arvamuse, milles soovitatakse säilitada HPV vaktsiinide müügiload [43].

Esialgsed hindamisaruanded

2. Nagu eespool esitatud tabelist näha, koostasid raportöör (Ühendkuningriigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liige) ja kaks kaasraportööri (Rootsi ravimiohutuse riskihindamise komitee liige ja Belgia ravimiohutuse riskihindamise komitee liige) HPV vaktsiinide esildismenetluse eri etappides kaks esialgsete hindamisaruannete vooru. Kaebuse esitajad väitsid, et ravimiohutuse riskihindamise komitee kaasraportööride poolt nendes aruannetes väljendatud lahkavamused jäeti ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplikust, avalikult kättesaadavast hindamisaruandest [44] välja.

3. 2015. aasta septembri esimestes esialgsetes hindamisaruannetes analüüsisid kaasraportöörid ja raportöör, kellest igaüks vastutab erinevate HPV vaktsiinide eest ja kes vastutavad ka üldhinnangu eest, peamiselt müügiloo hoidjate vastuseid ravimiohutuse riskihindamise komitee esitatud küsimustele. Raportööri raport sisaldab ka kaasraportööride raportite kokkuvõtet ja hinnangut kaasraportööride esialgsete järelduste kohta. Seejärel tehti kõik kolm esialgset hindamisaruannet kättesaadavaks kõigile ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele, kellel paluti esitada märkusi.

4. Ema märkis, et esialgsetes hindamisaruannetes esitatud arvamused kujutavad endast pooleliolevat tööd ning et need arvamused võivad ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete vahel toimunud arutelude ja arutelude tulemusena muutuda. Ema sõnul arutatakse kõiki arvamusi ja seisukohti asjaomases komisjonis ning küsimused lahendatakse kas täiskogu arutelude käigus või teiste ekspertidega konsulteerides. Ema märkis, et (kaas)raportööride esialgsed järeldused „*ei ole kuidagi seotud ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplike järeldustega, milles võetakse arvesse kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmete väljendatud seisukohti, menetluse käigus tuvastatud ebakindlust ja ravimiohutuse riskihindamise komitee esitatud teaduslikele küsimustele antud vastuseid*“. Näiteks kõnealusel



juhul vaatas üks kaasraportöör pärast liikmesriikide märkusi ja SAG-V ekspertide seisukohti uuesti läbi.

5. Ema ütles, et kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed (sealhulgas kaasraportöörid), kellel on menetluse lõpus jätkuvalt reservatsioone, võivad neid probleeme tõstatada, hääletades komitee häälteenamuse vastu ja väljendades lahknevat seisukohta. Lahknevate seisukohtade põhjused tehakse seejärel avalikkusele kättesaadavaks osana menetluse tulemusi käsitlevatest dokumentidest [45].

6. Ombudsman märgib, et kõigile ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele esitati (kaas)raportööride esialgsed hindamisaruanded ning neil oli võimalus kommenteerida ja arutada kõiki neis väljendatud seisukohti. Isegi kui teatavad liikmed väljendasid menetluse käigus eriarvamusi, leidsid nad ilmselgelt, et nende arvamusi on **menetluse lõpuks nõuetekohaselt käsitletud**. Seda tõendab asjaolu, et **kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed, sealhulgas mõlemad kaasraportöörid, nõustasid ravimiohutuse riskihindamise komitee lõpliku soovitusega** [46]. Vastupidiselt kaebuse esitajate väidetele ei tühistanud ravimiohutuse riskihindamise komitee ühtegi kaasraportööri ega ühtegi teist ravimiohutuse riskihindamise komitee liiget.

Esialgsete hindamisaruannete avaldamine

7. Kaebuse esitajad väitsid, et lõplik avalikult kättesaadav hindamisaruanne ei kajasta kaasraportööride esialgsetes hindamisaruannetes väljendatud arvamusi. Neid aruandeid, mida võidakse menetluse käigus mitu korda muuta, ei tehta ennetavalt üldsusele kättesaadavaks.

8. Ombudsman palus EMA-l kaaluda lisateabe kättesaadavaks tegemist oma hinnangute kohta, sealhulgas selle kohta, kuidas käsitletakse protsessi käigus väljendatud lahknevaid seisukohti.

9. Ema vastas, et arvamuste lahknevused tehakse üldsusele kättesaadavaks lõpparuande lisana, kui need erinevused püsivad kuni lõpparuande vastuvõtmiseni (vt näiteks joonealune märkus 45). Kui aga selliseid esialgseid seisukohti menetluse lõpus ei säilitata, võib sellise teabe avaldamine tekitada segadust lõplike järelduste osas.

10. Sellest hoolimata märkis EMA, et kõiki taotlusi üldsuse juurdepääsuks dokumentidele, mis sisaldavad esialgseid seisukohti, näiteks (kaas)raportööride esialgseid hindamisaruandeid, menetletakse kooskõlas dokumentidele juurdepääsu käsitlevate eeskirjadega [47]. Seega võib igaüks, kes on huvitatud lõplike soovitude koostamise eeltööst, esitada taotluse üldsuse juurdepääsuks nendele dokumentidele. Seoses esildismenetlusega HPV vaktsiinide kohta avaldati näiteks ühe kaasraportööri esialgne hindamisaruanne pärast sellist taotlust (andmete redigeerimine oli piiratud, näiteks patsientide isikuandmed).

11. Ombudsman leiab, et EMA selgitused selles küsimuses on üldiselt mõistlikud. On oluline, et EMA pööraks üldsuse tähelepanu teaduskomiteede kokkulepitud järeldustele. Kui üks või mitu eksperti ei nõustu nende järeldustega, tuleks nende seisukohad vastavalt tavale avalikustada.



Kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed nõustasid siiski HPV vaktsiinide lõpliku hindamisaruandega ja seega ei esinenud menetluse lõpus lahkavamusi.

12. Ombudsman on siiski teadlik, et EMA teaduskomiteede töö on väga keeruline ja huvitatud kodanikele võib-olla raske suhelda. **Kuigi ombudsman tervitab EMA jõupingutusi selle töö selgitamisel [48] , teeb ta ettepaneku, et EMA uuriks jätkuvalt viise, kuidas veelgi üksikasjalikumalt selgitada, näiteks avaldades internetis rohkem teavet, kuidas teaduskomiteed teevad teaduslikke järeldusi ja kuidas käsitletakse hindamise käigus tekkivaid erimeelsusi .**

Ajakohastatud hindamisaruanne

13. Kaebuse esitajad palusid EMA-l selgitada mitmes esialgses hindamisaruandes esitatud väidet. Käesoleva raporti, mis tehti üldsusele kättesaadavaks pärast dokumentidele juurdepääsu taotluse saamist, koostas üks kaasraportööridest ja see on kaasraportööri 25. septembri 2015. aasta aruande ajakohastatud versioon. Kaebuse esitajad väitsid, et selles aruandes esitatud avaldused näitavad, et ravimiohutuse riskihindamise komitee jättis hiljem kaasraportööri kriitika lihtsalt kõrvale.

14. Kaebuse esitajate väite hindamiseks palus ombudsman EMA- l esitada talle kõigi HPV vaktsiinide kohta esildismenetluse käigus koostatud esialgsete hindamisaruannete redigeerimata versioonid . Nagu eespool kirjeldatud, ajakohastasid kõik kolm (kaas)raportööri oma esialgseid hindamisaruandeid 2015. aasta oktoobri lõpus, võttes arvesse alates esimesest versioonist kogutud lisateavet. Muu hulgas sisaldavad ajakohastatud aruanded teistelt ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetelt saadud märkusi ja (kaas)raportöörade hinnangut nendele märkustele.

15. Ombudsman märgib, et kaebuse esitajate viidatud avaldused olid tegelikult liikmesriigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikme märkused, mitte kaasraportööri märkused. Kaebuse esitajad näivad neid väiteid ekslikult (väidetavalt tagasi lükanud) kaasraportööri kriitikana.

16. Kõnealune esialgne aruanne näitab, et selle liikmesriigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikme märkusi hindas kaasraportöör ning kaasraportöör selgitab, kuidas neid märkusi käsitletakse. Samamoodi sisaldavad raportööri ja teise kaasraportööri ajakohastatud esialgsed hindamisaruanded ka liikmesriikidelt saadud märkuste analüüse.

17. Ombudsman ei näe selles protsessis midagi ebasoovitavat, mis peegeldab teadusliku diskursuse tavapärase kulgu, kus küsimusi esitatakse ja seejärel käsitletakse. Asjaolu, et ravimiohutuse riskihindamise komitees toimub avatud, üksikasjalik ja jõuline arvamuste vahetus, on rahustav. Lisaks pidi olema nii, et kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed leidsid, et nende märkusi on nõuetekohaselt arvesse võetud ja arvesse võetud, sest kõik liikmed olid üksmeelel ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplike soovitude suhtes.



Konsensusel põhinev otsuste tegemine

18. Kaebuse esitajad soovivad, et teaduskomiteedel, mille eesmärk on teha otsuseid konsensuse alusel, näiteks ravimiohutuse riskihindamise komiteel, on oht, et nad on erapoolikud. Kaebuse esitajad tuginevad sellele väitele, et sellistes komisjonides on sageli üks või kaks domineerivat inimest, kellel on tugevad vaated.

19. Ombudsman märgib, et **teadusliku** konsensuse saavutamine ravimiohutuse riskihindamise komitees on seadusega sõnaselgelt ette nähtud [49].

20. Lisaks kasutavad WHO [50] ja Ameerika Ühendriikide [51] teadusasutused samuti konsensusel põhinevat otsuste tegemist. Kaebuse esitajad väidavad, et sellises süsteemis ei väljenda inimesed tõenäoliselt enamusega mittenõustumist. Ombudsman ei ole sellega nõus. Kohustus **püüelda** konsensuse poole, tehes kõik endast oleneva, ei tähenda üksmeele leidmist. Ravimiohutuse riskihindamise komiteel on õiguslikult võimalik jõuda konsensusele jõudmata, sest seaduses on sätestatud, et „*kui sellist konsensust ei saavutata, koosneb ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamus liikmete enamuse seisukohast ja lahknevatest seisukohtadest koos põhjendustega, millel need põhinevad*“ [52]. On näiteid sellest, et ravimiohutuse riskihindamise komitee teeb otsuseid häälteenamusega, mitte konsensuse alusel [53]. Seega järeldeb ombudsman, et kui ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustab otsuse vastu võtta konsensuse alusel, ilma et oleks väljendatud lahknevaid seisukohti, nagu ta tegi HPV vaktsiinide kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed pärast arutelu ja arutelu jõudnud nende ees seisvate küsimuste suhtes ühisele seisukohale.

21. Kaebuse esitajad väidavad ka, et SAG-V liikmeid, keda ravimiohutuse riskihindamise komitee palus mitmes küsimuses esitada, survestati teatava seisukohaga nõustuma.

22. Ombudsman ei ole näinud tõendeid surve avaldamise kohta ühelegi SAG-V liikmele. Samuti märgib ombudsman, et sarnaselt ravimiohutuse riskihindamise komiteega ei pea SAG-V liikmed konsensusele jõudma. Kui konsensust ei saavutata, võib SAG-V võtta seisukoha vastu häälteenamusega [54]. Seetõttu järeldeb ombudsman, et kui mõni SAG-V liige soovis esitada oma kolleegide seisukohtadest erineva seisukoha, võis ta seda vabalt teha.

Vaktsiinide tootjate esitatud teave

23. Kaebuse esitajad seadsid kahtluse alla ka ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutatud meetodika. Nad väitsid, et ravimiohutuse riskihindamise komitee ei kontrollinud vaktsiinide tootjate esitatud teavet ega hinnanud seda sõltumatult. Kaebuse esitajate sõnul nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee lihtsalt müügiloa hoidjatelt saadud andmetega nimiväärtusega.

24. Ombudsman küsis EMA-lt, kas kasutatud meetodika algandmed, analüüsid ja selgitused, sealhulgas müügiloa hoidjatelt saadud andmed, tehti kättesaadavaks kõigile ravimiohutuse



riskihindamise komitee liikmetele.

25. Ema selgitas, et müügiloo hoidjad olid õiguslikult kohustatud esitama reguleerivatele asutustele **kõik olemasolevad andmed**, mis neil olid olemas, ning et on olemas mehhanismid, mis tagavad nende järgimise. Samuti kinnitas EMA, et kooskõlas tavapärase tavaga tehti **kõik esildismenetluse käigus esitatud dokumendid**, sealhulgas müügiloo hoidjad, kättesaadavaks kõigile ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele, peamiselt Euroopa Ravimiameti veebisaidil [55] kättesaadava spetsiaalse elektroonilise portaali kaudu.

26. Ombudsman märgib ka, et raportööri ja kaasraportöörade esialgsed hindamisaruanded sisaldavad tegelikult müügiloo hoidjate esitatud teabe üksikasjalikku hinnangut. Muu hulgas hindasid (kaas)raportöörid meetodikat, mida müügiloo hoidjad teabe kogumisel kasutasid. Raportöör vaatas läbi ka kaasraportöörade hinnangud. Nagu eespool kirjeldatud, esitati andmed ja (kaas)raportöörade hinnangud seejärel **kõigile** ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele, kes soovi korral võisid esitada nende kohta märkusi, mida mõned neist tegid. Seega ei ole õige, et müügiloo hoidjate esitatud andmeid aktsepteeriti nimiväärtuses. Pigem uuriti seda rangelt.

27. Samuti nähtub olemasolevatest dokumentidest, et ravimiohutuse riskihindamise komitee ei tuginenud üksnes müügiloo hoidjate esitatud teabele. Hindamise käigus võtsid (kaas)raportöörid arvesse ka SAG-V ekspertide [56] panust, liikmesriikide esitatud märkusi, EMA tehtud kirjandusotsingute tulemusi, EMA poolt EudraVigilance'i andmebaasist saadud andmeid kõrvaltoimete kohta [57], täiendavaid teadusuuringuid [58] ning arstide ja patsiendirühmade esitatud andmeid [59]. Eelkõige hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjalikult aruannet, mille esitas Taani – liikmesriik, kes palus komisjonil algatada esildismenetluse [60]. Ombudsman on seega seisukohal, et ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis nõuetekohaselt arvesse **kogu** kättesaadavat teavet.

28. Kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed leidsid selgelt, et kõigist eespool nimetatud allikatest saadud teave oli piisavalt ulatuslik ja üksikasjalik, et neil oleks võimalik jõuda oma seisukohtadele tema menetluses olevate küsimuste kohta. Selle järelduse toetuseks märgib ombudsman, et ravimiohutuse riskihindamise komiteel oli õigus nõuda mis tahes allikast täiendavaid andmeid. Ta ei pidanud seda vajalikuks. Lisaks märgib ombudsman, et ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed oleksid võinud lõplike soovitude vastu hääletada, kui nad leiavad, et olemasolevad andmed ei ole ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järelduste toetamiseks piisavad. Kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed toetasid siiski lõplikke soovitusi.

29. Kuna kaebuse esitajad ei nõustu saadud andmetel põhinevate teaduslike järeldustega või asjakohaste andmete kindlakstegemiseks kasutatud meetodika teadusliku sobivusega, märgib ombudsman, et ombudsman ei pea teadusküsimustes seisukohta võtma.

Kõrvaltoimete analüüs



30. Kaebuse esitajad väitsid, et üks müügiloa hoidja tühistas teatavad ettevõtte ohutusandmebaasis tuvastatud POTS-kahtluse juhtumid ja leidis, et see ei vasta sündroomi diagnostilistele kriteeriumidele või vastab sellele vaid osaliselt. Kaebuse esitajad kahtlesid, kuidas sai müügiloa hoidja diagnoosist loobuda, ilma et tal oleks juurdepääs meditsiinilistele aruannetele või patsientidele.

31. Ombudsman märgib, et müügiloa hoidja poolt ravimiohutuse riskihindamise komiteele esitatud teave sisaldas kõigi **tuvastatud juhtumite kokkuvõtlikke analüüse, st ka nende juhtude analüüse, mille puhul** müügiloa hoidja ei vastanud POTSi kriteeriumidele. Kokkuvõtte sisaldas muu hulgas juhtumi numbrit, müügiloa hoidja hinnangut selle kohta, kas sündroomi erinevad kriteeriumid on täidetud, ning müügiloa hoidja märkusi iga üksikjuhtumi kohta. Lisaks märkis EMA, et müügiloa hoidja lisas kõigi teatatud juhtude narratiivid asjakohastesse dokumentidesse ning seega tehti need kättesaadavaks (kaas)raportööridele ja kõigile teistele ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele.

32. Ombudsman märgib, et (kaas)raportööride esialgsed hindamisaruanded näitavad, et (kaas)raportöörid hindasid ja nõustusid nii juhtumite tuvastamise *meetoditega* kui ka juhtumite *liigitamisega* POTS-kriteeriumidele vastavaks, kas need osaliselt täidavad või ei ole POTSid. Seejärel jagati seda hinnangut kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetega.

33. Esialgsed hindamisaruanded näitavad ka seda, et ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed arutasid pärast liikmesriigi märkuste esitamist lähenemisviisi juhtumitele, mille puhul leiti, et need ei vasta kriteeriumidele. Kokkuvõttes järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee oma lõplikus hindamisaruandes müügiloa hoidja kohta järgmist: „*Märgitakse, et müügiloa hoidja ei lisanud konservatiivset analüüsi, et hõlmata kõiki POTS-juhtumeid, sealhulgas neid, mis ei vasta diagnostilistele kriteeriumidele, kuid leitakse, et selline lähenemisviis ei annaks lisaväärtust ja oleks lihtsalt hõlmanud juhtumeid, mis tõenäoliselt ei ole POTSid. Lisaks ei oleks eeldatavate juhtumite arv olnud sellistes analüüsides nii oluline*“ [61] .

34. Seega kaalus ravimiohutuse riskihindamise komitee selgelt nii lähenemisviisi **kõnealustele juhtumitele kui ka nende lisamist analüüsi** , kuid otsustas teaduslikel põhjustel selle vastu. Konsensus lõpparuande suhtes näitab taas, et **kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed** olid selle lähenemisviisiga rahul. Ombudsman ei saa seda teaduslikku otsust kahtluse alla seada.

Diagnoosimata kõrvaltoimete otsimise strateegiad

35. Kaebuse esitajad väljendasid vastuseisu otsingustrateegiatele, mida müügiloa hoidjad kasutasid diagnoosimata CRPS-i ja POTS-i võimalike juhtude kindlakstegemiseks, tuginedes iga sündroomi erinevate sümptomite kombinatsioonide otsimisele.

36. Oma vastuses ravimiohutuse riskihindamise komiteele pidid müügiloa hoidjad selgitama selliste juhtude tuvastamiseks kasutatavaid algoritme, otsides CRPS-i või POTS-i sagedaste nähtude ja sümptomite kombinatsioone [62] . Seejärel vaadati algoritmid läbi raportööri ja



kaasraportööride esialgsetes hindamisaruannetes ning neid jagati kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetega. Vastuväiteid ei esitatud.

37. Kuigi ombudsman ei saa otsustada, kas müügiloo hoidjate kasutatud otsingutermid on teaduslikult asjakohased, märgib ta, et ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed olid täiesti teadlikud sellest, kuidas müügiloo hoidjad otsingutermineid kasutasid, ning ükski ravimiohutuse riskihindamise komitee liige ei väljendanud seisukohta, et otsingutermid ei ole asjakohased.

„Vaadatud vs oodatav analüüs“

38. Kaebuse esitajad kritiseerisid ka seda, et ravimiohutuse riskihindamise komitee kasutas nn „jälgitud versus ootuspärane“ (O/E) analüüsi. Selles analüüsis võrreldi uuritavate sündroomide kriteeriumidele vastavate või neile osaliselt vastavate kõrvaltoimete arvu nende juhtude arvuga, mis oleksid eeldatavalt esinenud sihtpopulatsioonis [63]. Kaebuse esitajad väitsid, et „eeldataval esinemissagedusel“ põhinevad analüüsid ei ole usaldusväärsed.

39. Ombudsman märgib, et olemasolevad dokumendid näitavad, et ravimiohutuse riskihindamise komitee oli täielikult teadlik olemasolevate andmete tehnilistest piirangutest, mida (kaas)raportöörid arutasid selgesõnaliselt oma vastavates esialgsetes hindamisaruannetes ja kommenteerisid teisi liikmesriike. Ravimiohutuse riskihindamise komitee lõpparuande kohaselt ei ole võimalik kindlaks teha põhjuslikku seost, kuid need on kasulikud signaali valideerimisel [st andmete hindamise protsessis, mis võib viidata võimalikule põhjuslikule seosele ravimi ja kõrvaltoime vahel] ning usaldusväärsete epidemioloogiliste andmete puudumisel esialgsel ohusignaali hindamisel “ [64].

40. Ravimiohutuse riskihindamise komitee selgitas ka nende piirangute kõrvaldamiseks võetud meetmeid: „Arvestades ebaselgust täheldatud juhtumite arvu, diagnostilise kindluse taseme, vaktsiiniga kokkupuutumise taseme ja tausta esinemissageduse **suhtes, kasutatakse tundlikkusanalüüsi tavaliselt** statistilistes analüüsides, mis käsitlevad eeldatavat alateatamist, kinnitatud ja kinnitamata juhtumite arvu (kasutades vastavalt vajadusele mitut diagnostilise kindluse kategooriat), vaktsineeritud isikute või vaktsiinidooside arvu ja esinemissageduse usaldusvahemikke “ [65] (rõhuasetus lisatud).

41. Näiteks selleks, et võtta arvesse võimalikku ebapiisavat teatamist, sisaldas O/E analüüs stsenaariume, mille puhul eeldati, et juhtumite teatamise määr oli 1 % (st selle stsenaariumi puhul eeldatakse statistilise analüüsi puhul, et tuvastatud juhtumid moodustavad ainult sajandiku juhtumite tegelikust arvust) [66].

42. Ravimiohutuse riskihindamise komitee palus ka SAG-V ekspertidel esitada olemasoleva teabe kohta märkusi. Ekspertid vastasid, et müügiloo hoidjate poolt esildise raames läbi viidud ja ettekandjate poolt põhjalikult hinnatud O/E analüüs näib olevat nii usaldusväärne kui võimalik, arvestades kogutud andmete liigi ja tehtud eeldustega seotud raskusi. [...] [1] t märgiti, et O/E analüüsid hõlmasid mitmesuguseid stsenaariume [...] ja kõige usutavamad stsenaariumid ei näidanud POTSi või CRPSi juhtumite ületamist taustamäärast kõrgemale, võttes



arvesse olukorda üksikutes riikides [...]“ [67] .

43. Kokkuvõttes märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, võttes **täielikult arvesse selliste analüüside piiranguid, et O/E analüüsides olid CRPS/POTS-i määrad vaktsineeritud tüdrukutel kooskõlas eeldatavate määradega nendes vanuserühmades, võttes arvesse mitmesuguseid stsenaariume seoses teatamata jätmisega ja** aruandeid, mis ei vastanud täielikult sündroomide diagnostilistele kriteeriumidele [68] . Ombudsman ei ole selle küsimuse teaduslike aspektide suhtes seisukohta võtnud, kuid märgib, et ravimiohutuse riskihindamise komitee oli O/E analüüsi piirangutest täiesti teadlik ja avatud ning selgitas nende piirangute kõrvaldamiseks võetud meetmeid. Kokkuvõttes nõustusid kõik eksperdid olemasolevate andmete põhjal tehtud järeldustega.

Platseebo koondamine

44. Kaebuse esitajad ei nõustunud ka metoodikaga, mida kasutati CRPS-i ja POTS-i võimalike juhtude võrdlemiseks rühmas, kes sai kliiniliste uuringute käigus HPV vaktsiini platseebot saanud rühmaga. Müügiloo hoidjad olid koondanud mitme lõpetatud uuringu tulemused, milles kasutati erinevat tüüpi platseebot. Kaebuse esitajad väidavad, et vähemalt mõne sellise platseebo valimine võis olla problemaatiline.

45. Ema selgitas, et hoolimata erinevatest platseebotest peeti koondamist asjakohaseks, sest andmeid kasutati **üksnes** teabe kogumiseks POTSi ja CRPS-i juhtude **koguarvu** kohta, et teha kindlaks HPV vaktsiinidega seotud ohutussignaali võimalik olemasolu. Tegelikult oli CRPS/POTS-i kahtlusega juhtude arv kliiniliste uuringute andmete hulgas nii väike, et platseeborühmade koondamine ei olnud teadusliku hindamise seisukohast asjakohane. Ühe vaktsiini puhul ei tuvastatud ühtegi CRPS-i ega POTS-i juhtu, ei HPV-vaktsiini saanud rühmas ega platseebot saanud rühmas [69] . Seoses teise vaktsiini rühmaga tuvastati ligikaudu 60,000 uuringus osaleja hulgas ainult kolm CRPS-le viitavat aruannet (üks *Gardasil 9* , üks *Gardasil/Silgard* ja 1 platseebo) ja kaks POTS-ile viitavat juhtumit (kaks *Gardasil 9* -s ja mitte ükski *Gardasil/Silgard* 'is või platseebos). (Kaas)raportöörid analüüsisid iga tuvastatud soovituslikku juhtumit, olenemata sellest, kas juhtum puudutas HPV vaktsiini rühma või platseeborühma [70] . Seda hinnangut jagati taas kõigi ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetega. Kokkuvõttes märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mõlema sündroomi esinemissagedus oli väga väike, nii vaktsineeritud rühmas kui ka platseeborühmas.

46. Ombudsman märgib, et vastupidiselt kaebuse esitajate väidetele ei *võrrelnud* ravimiohutuse riskihindamise komitee HPV vaktsiini saanud rühma võimalike CRPS-i ja POTS-i juhtude arvu rühmaga, kes said (eri tüüpi) platseebot. Võimalike juhtumite väga väike arv ei oleks võimaldanud asjakohast võrdlust. Seetõttu võrdles ravimiohutuse riskihindamise komitee mõlemas rühmas tuvastatud võimalike juhtude arvu POTSi ja CRPS-i hinnangulise esinemissagedusega üldises vaktsineerimata populatsioonis (vt ka punktid 38–43 O/E analüüsi kohta). Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kliiniliste uuringute ajal esinenud juhtumite väike esinemissagedus oli tegelikult kooskõlas selliste seisundite hinnangulise esinemissagedusega üldises vaktsineerimata populatsioonis.



47. Kaebuse esitajad kahtlevad ka teatud tüüpi platseebote kasutamise teaduslikus sobivuses HPV vaktsiinide kliinilistes uuringutes. Ombudsman ei saa selles teadusküsimuses seisukohta võtta.

Vajadus põhjalikuma uurimistöö järele

48. Ombudsman palus EMA-l kinnitada, et ta hindab pidevalt kõiki uusi tõendeid ja uurib pidevalt, kas tulevikus on vaja taotleda konkreetsemaid uuringuid HPV vaktsiinide kohta.

49. Vastuseks esitas EMA selgitused oma jõupingutuste kohta ravimiohutuse järelevalve andmete jälgimisel ja analüüsimisel [71]. Ema kirjeldas ka HPV vaktsiinide müügiloa hoidjatele pandud kohustusi ning ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi pärast esildismenetlust. Tuginedes ELi ravimiohutuse järelevalvet käsitlevatele õigusaktidele [72], kohustab EMA müügiloa hoidjaid kehtestama riskijuhtimissüsteemid ja tegema riskijuhtimiskavades kirjeldatud toiminguid [73]. Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplikus hindamisaruandes, et „nende vaktsiinide ohutust **tuleb jätkuvalt hoolikalt jälgida**. See peaks hõlmama CRPS- või POTS-aruannete järeelmeetmeid, et määrata kindlaks asjakohased kliinilised omadused, teha kindlaks võimalikud POTSi ja CRPS-i juhtumid laiade otsingustrateegiate, sealhulgas tulemuste üksikasjade põhjal, ning võrrelda teatamismäära olemasoleva teabega POTSi ja CRPS teadaoleva epidemioloogia kohta“ [74] (rõhuasetus lisatud).

50. Peale selle leidis inimravimite komitee esildismenetluse kohta arvamust avaldades, et „*jälgitud versus ootuspärane*“ analüüs tuleb jätkata [perioodilistes ohutusaruannetes, st müügiloa hoidja koostatud aruannetes, milles kirjeldatakse ravimi ohutuskogemust kindlaksmääratud aegadel pärast müügiloa andmist, võttes arvesse muutusi teatamismäärades“ [75].

51. Avalikult kättesaadav teave näitab, et ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalus, kas müügiloa hoidjalt tuleks nõuda täiendavaid uuringuid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee palus ka SAG-V-l arutada selliste uuringute teostatavust [76]. Lõpuks järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et selliste uuringute taotlemine ei ole õigustatud [77].

52. Kaebuse esitajad ei nõustunud ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega ja väitsid, et EMA oleks saanud ja oleks pidanud järeldama, et vaja on rohkem uuringuid. Ombudsman ei saa võtta seisukohta olemasolevate andmete põhjal tehtud järelduste suhtes, kuid võtab teadmiseks ravimiohutuse riskihindamise komitee ja Euroopa Raviameti pühendumuse HPV vaktsiinide ohutuse pidevale jälgimisele.

Ema kirjanduse otsingud

53. Kaebuse esitajad väitsid, et EMA eemaldas kaasraportööri esialgsest hindamisaruandest CRPSi ja POTSiga seotud kirjandusotsingud.



54. Ema märkis, et põhimõtteliselt ei ole kirjanduses tehtud otsingud konfidentsiaalsed andmed ja seega ei kustutata neid dokumendist, mis on avaldatud üldsuse juurdepääsu taotluse alusel. EMA tunnistas siiski, et esialgsele hindamisaruandele juurdepääsu taotluse menetlemisel olid otsingud tahtmatult kustutatud.

55. Pärast korduvat taotlust üldsuse juurdepääsuks dokumentidele esitas EMA kaebuse esitajatele oma kirjandusotsingud. Kaebuse esitajad kritiseerisid asjaolu, et otsingustrateegiad ei sisaldu SAG-V ekspertidele kättesaadavaks tehtud teabematerjalides.

56. Ombudsman on suutnud kontrollida, kas kõigile ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmetele on esitatud kirjanduses tehtud otsingud, mis on talle kättesaadavaks tehtud esialgse hindamisaruande redigeerimata versioonis.

57. SAG-V ekspertidele esitatud esialgses hindamisaruandes ei sisaldunud kirjanduse otsinguid. Ombudsman märgib siiski, et sisuliselt kõik väljaanded, mille EMA pärast kirjanduse otsingut tuvastas, lisati kaasraportööri esialgses hindamisaruandes esitatud **viidete** loetellu ja olid seega kättesaadavad SAG-V ekspertidele. Lisaks esitas kaasraportöör kokkuvõtte esialgses aruandes esitatud kirjanduse otsingu tulemustest, mis tehti kättesaadavaks SAG-V-le.

58. Ema on ombudsmanile kinnitanud ka seda, et SAG-V eksperdid oleksid võinud paluda kirjanduse otsinguid, kui nad leiavad, et neil on selleks vajadus, ja neile oleks esitatud kirjanduse otsingud, kui nad oleksid neid taotlenud. Ema märkis, et ekspertidele esitatud teabematerjalides oli **sõnaselgelt märgitud**, et ekspertidele on taotluse korral kättesaadav mis tahes täiendav teave, nagu näiteks kirjandusotsingud. Ükski SAG-V ekspert ei taotlenud siiski otsingute tegemist.

59. Ombudsman märgib ka, et ei tundu ebatavaline, et SAG-V eksperdid ei oleks seda võimalust kasutanud. Erinevalt ravimiohutuse riskihindamise komiteest, kes vastutas kogu teadusliku hindamise eest, palus ravimiohutuse riskihindamise komitee SAG-V ekspertidel esitada oma seisukohad mitmes selgelt määratletud küsimuses [78]. Võttes arvesse, et SAG-V eksperdid ei küsinud lisateavet, mõistab ombudsman, et neile anti nende konkreetsete küsimustega tegelemiseks kogu vajalik teave.

Lõpparuande koostamine

60. Ombudsman palus EMA-l selgitada, kes koostab ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplikud hindamisaruanded esildismenetluste kohta, näiteks HPV vaktsiinide kohta.

61. Ema selgitas, et antud juhul koostas raportöör kooskõlas standardmenetlusega [79] EMA sekretariaadi abiga ravimiohutuse riskihindamise komitee lõpliku hindamisaruande projekti, mille kõik ravimiohutuse riskihindamise komitee liikmed kommenteerisid ja võtsid vastu. Sisuliselt on lõppraport raportööri raporti, teadusliku nõuanderühma kirjaliku arvamuse ning ravimiohutuse riskihindamise komitee arutelude ja järelduste konsolideerimine.



Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkused teadustöötaja ja WHO Uppsala seirekeskuse uuringute ja andmete kohta

62. Kaebuse esitajad väitsid, et ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplik hindamisaruanne sisaldas ebasobivaid märkusi teadlase tehtud uuringu kohta (kõnealune teadlane on üks kaebuse esitajatest). Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli järeldanud järgmist: „*Üldiselt leitakse, et [uurija] teatatud juhtumid esindavad kõrgelt valitud patsientide valimit, mis on ilmselt valitud vastama vaktsiinist põhjustatud vigastuse eelmääratletud hüpoteesile*“ [80].

63. Kaebuse esitajad kritiseerisid ka seda, kuidas ravimiohutuse riskihindamise komitee tutvustas ja analüüsis uurija ja WHO Uppsala seirekeskuse tööd. Kaebuse esitajad väidavad, et ravimiohutuse riskihindamise komitee lähenemisviisi ei olnud teaduslik ja hõlmas kirsside korjamist.

64. Ema väitis, et ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohta ei saa tõlgendada pejoratiivse või väärkäitumisesüüdistusena.

65. Ombudsman märgib, et ravimiohutuse riskihindamise komitee aruanne sisaldab üksikasjalikku kokkuvõtet ja põhjalikku hinnangut uurija [81] ja Maailma Terviseorganisatsiooni Uppsala seirekeskuse [82] tehtud töö kohta. Kaebuse esitajate viidatud tsitaat on osa ravimiohutuse riskihindamise komitee kaheleheküljelisest teadustöötaja töö hindamisest. Hindamine sisaldab ka täiendavaid selgitusi ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukoha kohta seoses uuringuga [83]. Kokkuvõttes ei viita miski sellele, et ravimiohutuse riskihindamise komitee märkus oleks olnud midagi enam kui osa tema teaduslikust seisukohast uuringu kohta.

66. Ombudsmanil ei ole võimalik hinnata ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohti teadlaste ja Maailma Terviseorganisatsiooni Uppsala seirekeskuse uuringute ja andmete kohta. Ombudsman märgib siiski, et üldjuhul peab ravimiohutuse riskihindamise komiteel olema võimalik võtta seisukoht teadusküsimuses, isegi kui sellega ei nõustuta teiste teadlaste esitatud hüpoteesidega.

Läbipaistvuse ja avatuse kohta

Konfidentsiaalsusklausel

67. Kaebuse esitajad vaidlustasid asjaolu, et EMA kehtestab oma ekspertidele eluaegse konfidentsiaalsuskohustuse.

68. Oma vastuses kaebuse esitajatele väitis EMA, et ta on kohustatud seda tegema seadusega: eksperdid „*ei tohi isegi pärast oma ametikohustuste lõppemist avalikustada ametisaladuse hoidmise kohustuse alla kuuluvat teavet*“ [84]. Ema märkis siiski, et „*eksperdid, kes ei*



nõustunud kollegiaalse otsusega, võivad arutada oma erimeelsusi avalikult, tingimusel et nad teevad selgeks, et väljendatud seisukohad on nende endi, mitte komitee seisukohad ning et nad ei avalikusta konfidentsiaalset äriteavet “.

69. Kaebuse esitajad väitsid, et EMA standardse konfidentsiaalsusklausli sõnastus ei näi seda toetavat.

70. Ombudsman nõustus kaebuse esitajate väitega ja soovitas EMA-l kaaluda ekspertide konfidentsiaalsuse standardklausli (edaspidi „konfidentsiaalsuse ettevõtja vorm“) kohandamist nii, et see kajastaks paremini EMA seisukohta, mida ta väljendas oma vastuses kaebuse esitajatele. Ema märkis, et ta on selleks algatanud vormi läbivaatamise, mis on praegu pooleli.

71. Ombudsman järeldab, et EMA tegeleb selle küsimusega praegu, ja palub EMA-l teavitada teda selle protsessi tulemustest.

Juurdepääs dokumentidele

72. Vastuseks taotlusele üldsuse juurdepääsuks dokumentidele esitas EMA kaebuse esitajatele HPV-vaktsiini käsitleva SAG-V koosoleku protokoll. Kaebuse esitajad väitsid siiski, et kui EMA „sooviks tõepoolest olla avatud ja läbipaistev, oleks ta koos ametliku 40-leheküljelise aruandega oma veebisaidil esitanud loetelu **kõigist HPV vaktsiini juhtumis kättesaadavatest dokumentidest**“ (kohtujuristi kursiiv).

73. Ombudsman märgib, et EMA avaldab juba oma menetlustega seoses märkimisväärse hulga dokumente [85]. Seoses HPV vaktsiinide esildismenetlusega hõlmas see komisjoni teadet menetluse algatamise kohta, müügiloa hoidjatele esitatud küsimuste loetelu, menetluse ajakava, lõplikku hindamisaruannet ning ravimiohutuse riskihindamise komitee ja inimravimite komitee koosoleku protokoll, kus esildist arutati, ning lõplikud järeldused võeti vastu [86].

74. Uurimise käigus tegi ombudsman siiski ettepaneku, et EMA kaaluks kõigi tema valduses olevate ja konkreetse esildismenetlusega seotud asjakohaste dokumentide loetelude avalikustamist. See võimaldaks kodanikel esitada konkreetseid taotlusi üldsuse juurdepääsuks, kui nad soovivad dokumenti saada. Seega peaksid nii taotleja kui ka EMA kulutama vähem aega tarbetult laiaulatuslikele taotlustele.

75. Kahjuks ei käsitlenud EMA neid soovitusi oma vastuses ombudsmanile. **Ombudsman kordab seega oma ettepanekut oma uurimise lõpetamise otsuses. Teise võimalusena soovitab ombudsman, et EMA kaaluks muid viise, kuidas aidata kodanikel kindlaks teha dokumendid, mida nad soovivad saada.** Näiteks võiks EMA selgelt sätestada, et kodanikud, kes nõuavad enne üldsuse dokumentidele juurdepääsu taotluse esitamist rohkem teavet, võivad saada sellist teavet, esitades kõigepealt teabenõude, mida käsitletakse viivitamata.

Taotletud koosoleku protokoll



76. Nagu on märgitud taustteabe punktis 15, taotlesid kaebuse esitajad üldsuse juurdepääsu SAG-V protokollile, mille eksperdirühm konsulteeris ravimiohutuse riskihindamise komiteega esildismenetluse käigus. Ema esitas kaebuse esitajatele käesoleva protokoll koopia. Kaebuse esitajad ei nõustunud siiski EMA otsusega kustutada taotletud dokumendist teatavate töötajate nimed.

77. Ombudsman märgib, et kustutatud teave puudutab ainult EMA tugitöötajate nimesid (EMA avalikustas käesolevas protokollis nimetatud ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöride/hindajate ja tema kõrgemate töötajate nimed). Ema märkis sõnaselgelt, et ta ei kustuta ühegi teaduseksperdi ega juhtiv- ja ametiülesandeid täitva EMA personali nimesid.

78. Ombudsman on seisukohal, et sekretariaaditeenuseid osutavate töötajate isikuandmeid ei ole vaja avalikustada. Otsus need nimed kustutada, kuid mitte teiste asjaomaste isikute nimed, oli seega asjakohane.

Väidetavate huvide konfliktide kohta

Huvide deklaratsioonide kättesaadavus EMA veebisaidil

79. Kaebuse esitajad väljendasid muret selle pärast, et kahe SAG-V liikme huvide deklaratsioonid puudusid EMA veebipõhisest ekspertide andmebaasist [87]. Ombudsman palus EMA-l esitada talle nende kahe deklaratsiooni koopiad.

80. Vastuseks esitas EMA kaks avaldust, mille ombudsman edastas kaebuse esitajatele. Ema selgitas ka, miks need deklaratsioonid tema andmebaasist puudusid. Põhjendused olid puhtalt halduslikud (kõnealused deklaratsioonid olid aegunud ja need kustutati andmebaasist, kui kaebuse esitajad püüdsid neile ligi pääseda). Kaks asjatundjat ei deklareerinud mingeid huve ja nende täielik osalemine SAG-V töös oli seega õiguspärane.

81. Ema on seega lahendanud kaebuse selle aspekti.

SAG-V teadusekspertide huvide konflikti hindamine

82. Kaebuse esitajad kritiseerisid EMA ekspertide võimalike huvide konfliktide hindamist. Lisaks sellele, et nad kritiseerisid EMA üldist huvide konflikti käsitlevat poliitikat, seadsid nad kahtluse alla ka konkreetse hinnangu teatavatele SAG-V ekspertidele, [88] mis toimus enne rühma HPV-vaktsiinide koosolekut. Kaebuse esitajad ei nõustunud otsusega jätta kõrvale teatavad eksperdid, kuid mitte teised.

83. Esiteks märgib ombudsman taustteabena, et EMA poliitikat teaduskomiteede liikmete ja ekspertide konkureerivate huvide käsitlemisel on ajakohastatud [89].

84. Teiseks on ombudsman kaebuse esitajate viidatud juhtumeid hoolikalt hinnanud. Ombudsman märgib järgmist: Igal SAG-V eksperdil, kes oli EMA-le teatanud, et tal on



praegused finantshuvid (näiteks aktsiad) mis tahes ravimiettevõttes, ja eksperdil, kes oli deklareerinud muid konkreetsetelt HPV vaktsiinidega seotud huve (näiteks endine nõustamine või praegused HPV vaktsiinidega seotud uuringud), ei lubatud osaleda SAG-V HPV-vaktsiini käsitleva kohtumise lõppjärel dustes ja hääletamisel. See oli kooskõlas EMA huvide konflikti poliitikaga sel ajal [90] ja ombudsman nõustub, et oli asjakohane mitte lubada sellistel ekspertidel osaleda.

85. SAG-V esimees teatas avalikult kättesaadavas huvide deklaratsioonis, et ta on varem mõne HPV-vaktsiini müügiloo hoidja puhul teinud uuringuid **muude vaktsiinide kui HPV-vaktsiinide** kohta. Ekspert ei deklareerinud kehtivaid asjakohaseid huve, ei rahalisi ega muid huve. Ombudsman märgib, et EMA huvide konflikti poliitika võimaldab sellisel eksperdil koosolekul täiel määral osaleda. Puuduvad tõendid selle kohta, et eksperdi varasemad uuringud oleksid näidanud mingit sõltuvust HPV vaktsiinide tootjatest. Samuti puuduvad tõendid selle kohta, et nende ettevõtete jaoks tehtud uuringutel oleks olnud seos käsitletava teemaga, milleks oli HPV vaktsiini ohutus.

86. Kaebuse esitajad käsitlevad ka SAG-V esimehe avalikke avaldusi nädalate jooksul enne HPV-vaktsiinide koosolekut. Kaebuse esitajate sõnul oli avaldus selle kohta, *et paljud elud [HPV vaktsiinid] päästeti ja [ekspert] ütles, et puuduvad tõendid ohutusprobleemide kohta*. Kaebuse esitajad väidavad, et see viitab kõnealuse eksperdi erapoolikusele.

87. Ombudsman märgib, et ei ole ebatavaline, et teaduslikus hindamises osalev ekspert avaldab avalikult arvamusi teadusteemade kohta, mida võidakse arutada. Sellised avaldused ei tähenda, et isik on *erapoolik* või et teaduskomiteedes võetavad seisukohad ei põhine üksnes objektiivsetel kaalutlustel. Avaldused kajastavad lihtsalt asjaolu, et eksperdid töötavad asjaomases teadusvaldkonnas ja on välja töötanud teaduslikud seisukohad selles teadusvaldkonnas.

88. Lisaks näib, et eksperdi avaldus on spetsialiseerunud avalik-õiguslike asutuste seas üksmeelne, nagu nähtub tausta punktidest 3–4, milles kirjeldatakse WHO sõltumatute ekspertide komitee GACVS viimast läbivaatamist. Lõpuks, kuigi ekspert osales SAG-V koosolekul, andis see rühm lihtsalt nõu mitmes eelnevalt kindlaks määratud küsimuses. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ja inimravimite komitee, mitte SAG-V, võtsid HPV vaktsiinide kohta soovitusi, et vaktsiinid ei põhjusta CRPS-i ega POTS-i.

[1] Turustatakse nimetuste *Cervarix*, *Gardasil* / *Silgard* ja *Gardasil 9* all.

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

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

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



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

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

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

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

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

[10]

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

[11]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac0
[Linki]

[12]

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

[13] Teatavad EudraVigilance'i andmed on avalikult kättesaadavad järgmisel aadressil:

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

[14]

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

[15]

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

[16] Vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 (Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelvalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet (ELT L 136, lk 1)) artiklile 20, konsolideeritud versioon, kättesaadav aadressil:

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

[17]

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

[18]



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

[19]

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

[20]

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

[21] Lõpliku hindamisaruande lk 32–36, kättesaadav aadressil:

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

[22]

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

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

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

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

[26] inimravimite komitee vastutab järgmise eest: kogu ELi hõlmavate müügiloataotluste esialgse hindamise läbiviimine; olemasoleva müügiloa muudatuste või laienduste hindamine; ning arvestades ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi turul olevate ravimite ohutuse kohta (

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp
[Linki]).

[27]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac0
[Linki]

[28]

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

[29] Saadaval:

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



http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160112133733/dec_133733_en.pdf
[Linki] (Gardasil 9) ja [Linki] (Silgard).

[30]

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

[31] ELi toimimise lepingu artikli 228 lõige 1: „Euroopa Parlamendi valitud Euroopa Ombudsmanil on õigus võtta vastu kaebusi liidu kodanikelt või füüsilistelt või juriidilistelt isikutelt, kes elavad või kelle registrijärgne asukoht on mõnes liikmesriigis, kui tegemist on **haldusomavaliga** liidu institutsioonide, organite või asutuste tegevuses, välja arvatud Euroopa Liidu Kohus, kes tegutseb õigusemõistjana. Ta vaatab sellised kaebused läbi ja annab nende kohta aru “ (rõhuasetus lisatud).

[32] Vt otsus juhtumi 1375/2016/JAS kohta, mis käsitleb Euroopa Komisjoni poolt herbitsiidikoostisosa glüfosaadi heakskiidu pikendamisega seotud probleemide käsitlemist, punkt 18, kättesaadav aadressil:
<https://www.ombudsman.europa.eu/en/cases/decision.faces/en/75832/html.bookmark> [Linki]

[33] Euroopa Parlamendi ja nõukogu 18. detsembri 2000. aasta määrus (EÜ) nr 45/2001 üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ühenduse institutsioonides ja asutustes ning selliste andmete vaba liikumise kohta (EÜT 2001, L 8, lk 1; ELT eriväljaanne 13/34, lk 230), kättesaadav aadressil: <http://data.europa.eu/eli/reg/2001/45/oj> [Linki]

[34] Saadaval aadressil:

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

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

[36] Teave läbivaatamismenetluse kohta on kättesaadav ombudsmani veebisaidil:
<http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/70669/html.bookmark>
[Linki]

[37] Vt ka „Menetluse ajakava“, kättesaadav aadressil:

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

[38]

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

[39]

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



[40]

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

[Linki]

[41]

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

[Linki]

[42]

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

[Linki]

[43]

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

[Linki]

[44] Saadaval aadressil:

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

[Linki]

[45] Vt nt hindamisaruanne tsüproteroonatsetaadi/etinüülöstradioli (2 mg/0,035 mg)

sisaldavate ravimite kohta, lk 38–39, kättesaadav aadressil:

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

[Linki]

[46] Vt ravimiohutuse riskihindamise komitee 2015. aasta novembri täiskogu istungi protokoll lk 14, kättesaadav aadressil:

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

[Linki]

[47] Rohkem teavet EMA dokumentidele juurdepääsu korra kohta on kättesaadav aadressil:

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

[Linki]

[48] Vt näiteks:

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

[Linki]

[49] Määruse 726/2004 artikkel 61a ravimiohutuse riskihindamise komitee kohta viitab artikli 61 lõikele 7, milles on sätestatud: „Arvamuse koostamisel annab iga komitee endast *parima teadusliku konsensuse saavutamiseks. Kui sellist konsensust ei saavutata, koosneb arvamus liikmete enamuse seisukohast ja lahknevatest seisukohtadest koos põhjendustega, millel need põhinevad.*“



[50] GACVSi otsused või soovitusel võetakse üldjuhul vastu konsensusel (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/working_mechanisms/en/) [Linki]. WHO Rahvusvahelise Vähiuurimiskeskuse (IARC) monograafia töörühmad püüavad saavutada konsensusel hindamise (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currenta6work0706.php>) [Linki].

[51] Toidu- ja Ravimiameti ravimiohutuse järelevalve nõukogu sõnastab oma soovitusel konsensusel või hääletamise teel (<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPol>) [Linki].

[52] Määruse 726/2004 artikli 61 lõige 7.

[53] Vt näiteks ravimiohutuse riskihindamise komitee 13.–16. mai 2013. aasta koosoleku protokoll lk 10 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf) [Linki] ja hindamisaruanne tsüproteroonatsetaati/etinüülöstradioli (2 mg/0,035 mg) sisaldavate ravimite kohta, lk 38–39 (kättesaadav aadressil: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/R) [Linki]. Sellisel juhul esitati ravimiohutuse riskihindamise komitee liikme seisukohad, kes väljendasid enamuse eriarvamust, üksikasjalikult ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruandes.

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

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

[56] Vt lõpliku hindamisaruande lk 32–36.

[57] Vt lõpliku hindamisaruande lk 31.

[58] Vt lõpliku hindamisaruande lk 30–31.

[59] Vt ka lõpliku hindamisaruande lk 32.

[60] Lõplik hindamisaruanne sisaldab käesoleva aruande sisu üksikasjalikku kokkuvõtet ja analüüsi lehekülgedel 21–30.

[61] Lõpliku hindamisaruande lk 17.

[62] Vt küsimuste loetelu esimene küsimus, mis on kättesaadav aadressil: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte [Linki]



[63] Vt ka lõpliku hindamisaruande lk 12–13.

[64] Lõpliku hindamisaruande lk 13.

[65] Lõpliku hindamisaruande lk 13.

[66] Vt näiteks lõpliku hindamisaruande lk 16.

[67] Lõpliku hindamisaruande lk 34–35.

[68] Vt lõpliku hindamisaruande lk 39.

[69] Lõpliku hindamisaruande lk 13.

[70] Vt ka lõpliku hindamisaruande lk 15.

[71] Vt ka

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

[72] Määruse 726/2004 artikli 21 lõige 2.

[73] Vt Euroopa avaliku hindamisaruande II lisa *Cervarix'i* (

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC5000246
) ja [Linki] *Gardasil* 'i kohta (v.a [Linki]).

[74] Lõpliku hindamisaruande lk 39.

[75]

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

[76] Lõpliku hindamisaruande lk 36.

[77] Lõpliku hindamisaruande lk 37.

[78] Vt lõpliku hindamisaruande lk 32–36.

[79] ravimiohutuse riskihindamise komitee kodukorra artikli 6 lõige 2, kättesaadav aadressil:

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

[80] Lõpliku hindamisaruande lk 24.



[81] Lõpliku hindamisaruande lk 21–24.

[82] Lõpliku hindamisaruande lk 26–29.

[83] Lõpliku hindamisaruande lk 23: „*Esimesest uuringust selgub, et patsiendid jäeti välja, kui nad ei vasta vaktsiinist põhjustatud haiguse eelnevalt määratletud hüpoteesile (vaktsineerimisele eelnevad sümptomid, rohkem kui 2 kuud pärast vaktsineerimist, teadmata algusaeg või kui on võimalik leida muid põhjuseid). Patsiendid kaasati kolmandasse raamatusse ainult vabatahtlike vastuste põhjal küsimustikule. Dokumentides on rõhutatud sümptomite profiili järjepidevust juhtumiseerias. Siiski ei ole selge, kas intervjuueerija soovis konkreetsete sümptomite puudumist või esinemist, kuigi tulemuste esitamine näitab, et see oli nii. Kui jah, siis ei ole võib-olla üllatav, et selline valitud juhtumiseeria, mida sel viisil tagasiulatuvalt küsitleti, annaks neile sümptomitele iseloomulikud tunnused.*“

[84] Määruse 726/2004 artikkel 76.

[85] Ülevaade sellest, millised dokumendid on avaldatud, on kättesaadav aadressil:

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

[86] Vt esildismenetluse ülevaade .

[87] Saadaval aadressil:

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

[88] SAG-V liikmed, kes valitakse vastavalt nende eriteadmistele, nimetab ametisse inimravimite komitee (vt inimravimite komitee kodukorra artikkel 16, kättesaadav aadressil:

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

[89] Uus poliitika on kättesaadav aadressil:

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

[90] Euroopa Raviameti poliitika teaduskomiteede liikmete ja ekspertide huvide deklaratsioonide käsitlemise kohta, EMA/626261/2014, Corr. 1.