

Prijevod ove stranice generiran je strojnim prevođenjem [Poveznica]. Strojno prevedeni tekstovi mogu sadržavati pogreške koje mogu narušiti jasnoću i točnost. Europski ombudsman ne prihvata nikakvu odgovornost za bilo kakve nepodudarnosti. Najpouzdanije informacije i pravnu sigurnost jamči izvorna inačica na engleski jeziku koja je dostupna putem gornje poveznice. Više informacija potražite u našem odjeljku o jezičnoj politici i prevođenju [Poveznica].

Odluka u predmetu 1475/2016/JAS o postupanju Europske agencije za lijekove tijekom arbitražnog postupka koji se odnosi na cjepiva protiv humanog papiloma virusa (HPV)

Odluka

**Slučaj 1475/2016/JAS - Otvoren 05/12/2016 - Odluka donesena 16/10/2017 - Predmetna
institucija** Europska agencija za lijekove (Nije utvrđen nepravilan rad uprave) |

Ovaj predmet odnosi se na način na koji je Europska agencija za lijekove (EMA) provela „arbitražni postupak” – postupak kojim se rješavaju pitanja koja se odnose na lijekove koji su već prisutni na tržištu EU-a. Arbitražni postupak iz ovog predmeta odnosi se na cjepiva protiv humanog papiloma virusa (HPV). Cjepivima protiv HPV-a sprečavaju se zaraze najčešćim tipovima HPV-a, koje mogu uzrokovati rak vrata maternice.

Postupak je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor EMA-e odgovoran za praćenje sigurnosti lijekova na tržištu. Cilj postupka bio je ispitati postoje li bilo kakvi dokazi o uzročnoj vezi između cjepiva protiv HPV-a i dvaju sindroma: kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (CRPS), kronične boli udova, i sindroma posturalne ortostatske tahikardije (POTS), stanja pri kojem se brzina otkucaja srca povećava nakon sjedanja ili ustajanja, što uzrokuje simptome kao što su vrtoglavica i nesvjestica. PRAC je zaključio da dokazi ne idu u prilog zaključku da cjepiva protiv HPV-a uzrokuju CRPS ili POTS. Ovaj zaključak kasnije je potvrdio Odbor za lijekove za humanu uporabu EMA-e. Sa zaključkom se slažu i ostala tijela javnog zdravstva u cijelom svijetu.

Podnositelji pritužbe izrazili su zabrinutost zbog vođenja postupka upućivanja, njegove transparentnosti i otvorenosti te njegove nepristranosti. Uglavnom su se usprotivili prirodi znanstvenog rada PRAC-a.

Ured Europskog ombudsmana nije znanstveno tijelo. Uloga Ombudsmana ne uključuje izražavanje stajališta o odlikama znanstvenih ocjenjivanja koja su provele specijalizirane



znanstvene agencije, kao što je procjena sigurnosti lijeka koju provodi EMA.

Međutim, Ombudsman može zatražiti da se procijeni imaju li znanstvena tijela kao što je EMA uvedene sve potrebne postupovne sigurnosne mjere kojima se osigurava **potpuno i neovisno** ispitivanje znanstvenih dokaza te jesu li te sigurnosne mjere ispravno primijenjene u bilo kojem postupku.

Nakon provedene istrage o postupovnim aspektima na koje je uložena pritužba Ombudsmanica je zaključila da tijekom te istrage nisu utvrđena postupovna pitanja koja bi mogla negativno utjecati na rad i zaključke PRAC-a u arbitražnom postupku. Ispitivanje znanstvenih dokaza bilo je potpuno i neovisno.

S obzirom na važnost osiguravanja povjerenja građana u postupke tijela kao što je EMA Ombudsmanica predlaže da EMA proaktivno objavi što je više moguće informacija o znanstvenom radu svojih odbora.

Kao odgovor na prijedlog koji je iznijela Ombudsmanica tijekom svoje istrage EMA je pristala preispitati zahtjeve za povjerljivost stručnjaka kako bi stručnjaci mogli raspravljati u javnosti o pojedinostima znanstvene rasprave nakon što se ta rasprava završi.

Ombudsmanica predlaže i da EMA objavi više informacija o relevantnim dokumentima koje posjeduje kako bi građanima bilo lakše zatražiti pristup tim dokumentima.

Naposljetku Ombudsmanica smatra da je politika EMA-e o sukobu interesa bila u potpunosti ispunjena tijekom arbitražnog postupka o cjepivima protiv HPV-a. Nisu utvrđeni nikakvi sukobi interesa. Stoga se smatra da su nadležni znanstveni stručnjaci postupak o kojem je riječ vodili potpuno neovisno.

Ombudsmanica zaključuje da nije bilo nepravilnosti u postupanju EMA-e pri vođenju arbitražnog postupka koji se odnosi na cjepiva protiv HPV-a.

Apstraktno

Ovaj se predmet odnosio na način na koji je Europska agencija za lijekove (EMA) provela „postupak upućivanja”, koji je postupak za rješavanje pitanja povezanih s lijekovima koji su već na tržištu EU-a. Posebni postupak upućivanja povezan s cjepivima protiv humanog papilomavirusa (HPV). HPV cjepiva sprječavaju infekcije najčešćim vrstama HPV-a, koje mogu uzrokovati rak vrata maternice.

Postupak je proveo Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), koji je EMA-in odbor nadležan za praćenje sigurnosti lijekova na tržištu. Cilj postupka bio je ispitati postoje li dokazi o uzročnoj vezi između cjepljenja protiv HPV-a i dvaju sindroma, složenog regionalnog bolnog sindroma (CRPS), kroničnog bolnog stanja koje zahvaća udove i sindroma posturalne



ortostatske tahikardije (POTS), stanja u kojem se srčana frekvencija povećava nakon sjedenja ili ustajanja, uzrokujući simptome kao što su vrtoglavica i nesvjestica. PRAC je zaključio da dokazi ne podupiru zaključak da cjepiva protiv HPV-a uzrokuju CRPS ili POTS. Taj je nalaz kasnije potvrđio Odbor za lijekove za humanu uporabu pri EMA-i. Ovo otkriće dijele i druga javnozdravstvena tijela diljem svijeta.

Podnositelji pritužbe izrazili su zabrinutost u pogledu vođenja postupka upućivanja, njegove transparentnosti i otvorenosti te njegove nepristranosti. Uglavnom se nisu slagali s prirodnom znanstvenog rada PRAC-a.

Ured Europskog ombudsmana nije znanstveno tijelo. Uloga Ombudsmana ne uključuje zauzimanje stajališta o prednostima znanstvenih procjena koje su provele specijalizirane znanstvene agencije, kao što je EMA-ina procjena sigurnosti lijeka.

*Međutim, Ombudsman može nastojati procijeniti imaju li znanstvena tijela kao što je EMA uspostavljena potrebna postupovna jamstva kako bi se osiguralo da je ispitivanje znanstvenih dokaza **potpuno i neovisno** te jesu li te zaštitne mjere pravilno primijenjene u bilo kojem postupku.*

Nakon istrage o postupovnim aspektima na koje se žali Ombudsman zaključuje da njezina istraga nije utvrdila postupovna pitanja koja bi mogla negativno utjecati na rad i zaključke PRAC-a u postupku upućivanja. Ispitivanje znanstvenih dokaza bilo je potpuno i neovisno.

S obzirom na važnost osiguravanja povjerenja građana u postupke tijela kao što je EMA, ombudsmanica predlaže da EMA proaktivno objavljuje što više informacija o znanstvenom radu svojih odbora.

Kao odgovor na prijedlog Ombudsmana tijekom svoje istrage, EMA je pristala preispitati zahtjeve u pogledu povjerljivosti stručnjaka kako bi stručnjaci mogli javno raspravljati o znanstvenim raspravama nakon završetka te rasprave.

Ombudsmanica također predlaže da EMA pruži više informacija o relevantnim dokumentima koje posjeduje kako bi građanima bilo lakše zatražiti pristup takvim dokumentima.

Naposljetu, ombudsmanica smatra da je EMA-ina politika o sukobu interesa u potpunosti poštovana tijekom postupka upućivanja na cjepiva protiv HPV-a. Nije bilo utvrđenih sukoba interesa. Stoga su relevantni znanstveni stručnjaci smatrali da su predmetni postupak potpuno neovisni.

Ombudsmanica zaključuje da EMA nije imala nepravilnosti u postupanju s postupkom upućivanja na cjepiva protiv HPV-a .

Kontekst pritužbe



1. Pritužba, koju su podnijela tri istraživača, liječnik i zastupnik u Europskom parlamentu, odnosi se na način na koji Europska medicinska agencija postupa s takozvanim postupkom upućivanja na **cjepiva protiv humanog papilomavirusa (HPV)** [1] .

2. Cjepiva protiv HPV-a sprječavaju infekcije najčešćim vrstama HPV-a, koje osobito mogu uzrokovati **rak vrata maternice** . Rak vrata maternice četvrti je najčešći rak u žena u svijetu, s oko četvrtinom od milijun smrtnih slučajeva godišnje [2] . Samo u Europskoj uniji svake godine 34,000 žena dobije dijagnozu raka vrata maternice, a 13,000 europskih žena svake godine umre od raka vrata maternice [3] .

3. Do danas su podaci iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja u promet provedenih na nekoliko kontinenata pokazali da su cjepiva protiv HPV-a sigurna [4] . Od prvog odobrenja cjepiva protiv HPV-a 2006. godine u svijetu je distribuirano više od 270 milijuna doza cjepiva protiv HPV-a. U pregledu Globalnog savjetodavnog odbora za sigurnost cjepiva [5] (GACVS), skupine neovisnih stručnjaka Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), iz 2017. nisu utvrđene nikakve nuspojave na cjepiva osim nesvjestice, uobičajene anksioznosti ili reakcije povezane sa stresom na injekciju te vrlo rijetki slučajevi (otprilike 1,7 slučajeva na milijun doza) anafilaksije (što je tehnički naziv za tešku alergijsku reakciju). Općenito, GACVS smatra da su cjepiva protiv HPV-a „*iznimno sigurna*” [6] .

4. Budući da WHO cjepiva protiv HPV-a smatra sigurnima i učinkovitima, preporučuje da se cjepiva protiv HPV-a uključe u nacionalne programe imunizacije [7] . Države članice EU-a slijedile su tu preporuku [8] . Prema GACVS-u, koristi od tih programa već su vidljive: Nekoliko zemalja koje su uvele HPV cjepiva prijavilo je 50 %-tно smanjenje stopu prekanceroznih lezija maternice cerviksa među mlađim ženama. Nasuprot tome, stopa smrtnosti od raka vrata maternice u drugim zemljama, gdje se cijepljenje protiv HPV-a ne preporučuje proaktivno, povećala se [9] .

5. U EU-u je za odobravanje i nadzor sigurnosti cjepiva protiv HPV-a odgovorna **Europska agencija za lijekove (EMA)**. Unutar EMA-e **Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije** (PRAC) [10] zadužen je za praćenje sigurnosti lijekova koji su već na tržištu. Članovi PRAC-a nacionalni su stručnjaci koje imenuju države članice EU-a te Island i Norveška. PRAC također uključuje neovisne znanstvene stručnjake, kao i predstavnike organizacija pacijenata i zdravstvenih zanimanja, sve koje imenuje Europska komisija [11] . Imena svih članova PRAC-a objavljuje EMA. EMA također objavljuje izjave o finansijskim interesima svih članova PRAC-a.

6. EU je uspostavio sustav za praćenje sigurnosti lijekova tijekom njihove uporabe u praksi (aktivnosti u tom području nazivaju se „**farmakovigilancija**” [12]). Ključni dio tih napora sastoji se od upravljanja i analize informacija o sumnji na **nuspojave** lijekova. U EU-u se informacije o takvima reakcijama prikupljaju u bazi podataka EudraVigilance [13] .

7. Pravila kojima se uređuje rad EMA-e uključuju niz takozvanih „**postupaka upućivanja**” koji su postupci koji se primjenjuju kako bi se osigurala sigurnost ili omjer koristi i rizika lijeka nakon njegova odobrenja [14] . Tijekom takvog postupka znanstveni odbori EMA-e zaduženi su za



provođenje znanstvene procjene o postavljenom pitanju. Upućivanja EMA-i mogu pokrenuti Komisija, bilo koja država članica EU-a ili tvrtka koja stavlja lijek u promet.

8. Kad je riječ o cjepivima protiv HPV-a, primijenjen je postupak upućivanja kako bi se ispitalo postoji li veza između cjepiva i dvaju sindroma, poznatih kao **složeni regionalni bolni sindrom (KRPS, **kronična** bolna bolest koja zahvaća udove) i **sindrom posturalne ortostatske tahikardije** (**POTS** , stanje u kojem se srčana frekvencija povećava nakon sjedenja ili ustajanja, uzrokujući simptome kao što su omaglica i nesvjestica, kao i glavobolja, bol u prsima i slabost). Oba sindroma javljaju se u općoj populaciji bez obzira na cijepljenje i mogu se preklapati s drugim stanjima, što otežava dijagnozu u općoj populaciji i cijepljenim pojedincima [15] . Komisija je u srpnju 2015. pokrenula postupak upućivanja na zahtjev Danske [16] . Komisija je od EMA-e zatražila mišljenje o tome postoje li dokazi o uzročno-posljedičnoj vezi između cijepljenja protiv HPV-a i CRPS-a i/ili POTS-a te, ako da, jesu li potrebne izmjene informacija o lijeku [17] .**

9. Nakon pokretanja postupka upućivanja, PRAC je imenovao člana PRAC-a iz Ujedinjene Kraljevine **izvjestiteljem** PRAC-a. PRAC je također imenovao švedskog člana PRAC-a i belgijskog člana PRAC -a **kao suizvjestitelje** [18] . Ta tri člana PRAC-a preuzela su vodeću ulogu u znanstvenoj procjeni. PRAC je također pripremio popis pitanja na koja trebaju odgovoriti tvrtke koje stavljuju u promet cjepiva (koja se nazivaju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet). Ta su pitanja kasnije objavljena [19] . Odgovori nositelja odobrenja zatim su podijeljeni sa svakim članom PRAC-a, zajedno s procjenom (su)izvjestitelja o odgovorima i drugim dostupnim podacima, na primjer iz EudraVigilancea.

10. Tijekom svoje ocjene PRAC se savjetovao i sa **znanstveno-savjetodavnom skupinom za cjepiva** (**SAG-V**) [20] , koja se sastoji od neovisnih stručnjaka za cjepiva, koja je PRAC-u pružila savjete o nizu pitanja. Na sastanku SAG-V-a na kojem se raspravljalo o cjepivima protiv HPV-a sudjelovali su i stručnjaci za sindrome koji se istražuju, neurologiju, kardiologiju i farmakoepidemiologiju. Savjet SAG-V PRAC-a kasnije je objavljen kao dio završnog izvješća o ocjeni [21] .

11. PRAC je u studenome 2015. zaključio da dokazi ne potkrepljuju zaključak da cjepiva protiv HPV-a uzrokuju CRPS ili POTS . Pregled **nije pronašao dokaze** da su ukupne stope tih sindroma u cijepljenih djevojčica bile različite od očekivanih stopa tih sindroma u tim dobnim skupinama, čak i uzimajući u obzir moguće nedovoljno prijavljivanje. PRAC je stoga smatrao da nema razloga za promjenu načina na koji su cjepiva upotrijebljena ili za izmjenu postojećih informacija o lijeku. PRAC je također izjavio da koristi cjepiva protiv HPV-a i dalje nadmašuju sve rizike. PRAC-ovo izvješće o ocjeni od 40 stranica naknadno je objavljeno [22] .

12. Zaključke PRAC-a dijele druga javna tijela. Godine 2017. GACVS Svjetske zdravstvene organizacije potvrdio je svoj nalaz iz 2016. [23] da nema dokaza koji bi upućivali na uzročno-posljedičnu vezu između cjepiva protiv HPV-a i CRPS-a ili POTS-a [24] . U Sjedinjenim Američkim Državama praćenje koje provode centri za kontrolu i prevenciju bolesti nije otkrilo nikakve sigurnosne probleme povezane s CRPS-om ili POTS-om nakon cijepljenja protiv HPV-a



[25] .

13. Povjerenstvo za lijekove za humanu uporabu (CHMP) [26] pri EMA-i sastavljeno od stručnjaka visoke razine koje je imenovala svaka država članica EU-a [27] jednoglasno se složilo s preporukom PRAC-a. Slijedom toga, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika cjepiva protiv HPV-a i dalje povoljan te je preporučio održavanje odobrenja za stavljanje u promet [28] .

14. Komisija je u siječnju 2016. donijela odluke o zadržavanju odobrenja za stavljanje u promet cjepiva protiv HPV-a [29] .

15. U svibnju 2016. podnositelji pritužbe obratili su se EMA-i u vezi s postupanjem s tim postupkom upućivanja. Zatražili su i od EMA-e povezane dokumente. EMA je odgovorila podnositeljima pritužbi i odobrila im pristup zatraženim dokumentima (zapisnici sa sastanka SAG-V-a).

16. Podnositelji pritužbe podnijeli su pritužbu Ombudsmanu u listopadu 2016.

Istraga

17. Ombudsmanica je pokrenula istragu o pritužbi. Stajalište je podnositelja pritužbe sljedeće:

- 1) EMA-in PRAC počinio je pogreške tijekom vođenja arbitražnog postupka;
- 2) postupak upućivanja nije bio dovoljno transparentan i otvoren;
- 3) Rješavanje pitanja sukoba interesa u vezi s postupkom upućivanja nije bilo primjerenog.

18. Ombudsmanica se najprije sastala s EMA-om kako bi pojasnila zabrinutost podnositelja pritužbe. Ombudsmanica je zatim zatražila od EMA-e da odgovori na brojna pitanja na temelju argumenata podnositelja pritužbe. Ombudsmanica je primila i primjedbe podnositelja pritužbe na odgovor EMA-e. Naposljeku, ombudsmanica je od EMA-e zatražila da joj dostavi neredigirane verzije svih internih izyješća podnesenih tijekom postupka upućivanja. U odluci Europskog ombudsmana uzima se u obzir sve navedeno, kao i opsežna dokumentacija koja je stavljena na raspolaganje.

Ombudsmanova procjena postupka upućivanja na cjepiva protiv HPV-a

19. Prigorov i njegova analiza nužno su detaljni i složeni. Stoga se u ovoj odluci daje pregled glavnih nalaza, a detaljna ocjena argumenata podnositelja pritužbe **nalazi se u prilogu** .



O ocjeni PRAC-a

20. Podnositelj pritužbe iznio je niz razloga za zabrinutost u vezi s postupkom upućivanja na cjepiva protiv HPV-a. U postupku upućivanja od PRAC-a je zatraženo da provede znanstvenu procjenu, odnosno da procijeni postoje li dokazi o uzročnoj vezi između cijepljenja protiv HPV-a i sindroma KRPS-a i POTS-a [30] .

21. Ured Europskog ombudsmana nije znanstveno tijelo. Ombudsmanica se bavi pritužbama na *administrativne aktivnosti* i nije u njezinoj nadležnosti [31] za ispitivanje osnovanosti znanstvenih procjena koje su provele specijalizirane znanstvene agencije.

22. Međutim, Ombudsman može nastojati procijeniti imaju li znanstvena tijela kao što je EMA **uspostavljena potrebna postupovna jamstva kako bi se osiguralo da su primljeni znanstveni savjeti što potpuniji i neovisni te jesu li te zaštitne mjere pravilno primijenjene u bilo kojem postupku** [32] .

23. Kad je riječ o postupku, Ombudsman napominje da su članovi PRAC-a donijeli odluku o postupku upućivanja na temelju opsežnih podataka. Te su podatke dostavila poduzeća koja stavljaju na tržište cjepiva protiv HPV-a, ali i iz drugih izvora, uključujući EMA-inu bazu podataka o nuspojavama, države članice i podneske po skupinama pacijenata. (Su)izvjestitelji, članovi PRAC-a koji su preuzeli vodeću ulogu u znanstvenoj procjeni, ocijenili su sve te podatke, koji su potom podijeljeni sa svim članovima PRAC-a. Svi članovi PRAC-a potom su imali priliku komentirati sve dostupne podatke i zaključke koje su donijeli (su)izvjestitelji. (Su)izvjestitelji su razmotrili sve primjedbe koje su članovi PRAC-a imali.

24. Članovi PRAC-a iznijeli su različita stajališta na početku postupka. Međutim, nakon ocjene svih dokaza i nakon razmjene mišljenja u PRAC-u i savjetovanja sa skupinom neovisnih stručnjaka, **svaki član PRAC-a izjavio je da cjepiva ne uzrokuju dva sindroma koji su predmet ispitivanja, CRPS i POTS** .

25. Budući da se svaki član PRAC-a složio sa zaključkom da cjepiva ne uzrokuju dva sindroma koji su predmet istrage, Ombudsman stoga mora zauzeti stajalište da je svaki član PRAC-a smatrao da su svi početni razlozi za zabrinutost riješeni na odgovarajući način. Nalaze PRAC-a zatim je odobrio CHMP, EMA-in odbor za lijekove za humanu primjenu. Kao mjeru opreza i u skladu sa svojom praksom u mnogim lijekovima, PRAC je preporučio da se sigurnost cjepiva protiv HPV-a nastavi pažljivo pratiti.

26. Podnositelji pritužbe uglavnom osporavaju znanstveni rad PRAC-a. Ne slažu se sa znanstvenim nalazima PRAC-a koji su se temeljili na dostupnim podacima. Također dovode u pitanje znanstvenu prikladnost metodologije primijenjene za utvrđivanje tih podataka. Kao što je već objašnjeno, Ombudsman nije u mogućnosti zauzeti stajalište o znanstvenim pitanjima. Međutim, napominje da su članovi stručnjaka PRAC-a postigli konsenzus o svojim zaključcima. Mišljenje PRAC-a potvrdio je CHMP, ponovno, odbor sastavljen od kvalificiranih stručnjaka.

27. S obzirom na navedeno, Ombudsman ne nalazi nepravilnosti u postupanju u vezi s načinom



na koji je PRAC obavljao svoj posao.

28. Ombudsmanica priznaje inherentne poteškoće u priopćavanju vrlo složenog znanstvenog postupka, kao što je upućivanje lijeka. Stoga predlaže da EMA pronađe načine za detaljnije objašnjenje, primjerice objavlјivanjem više informacija na internetu, kako njezini znanstveni odbori dolaze do zaključaka i kako se rješavaju razlike u stajalištima do kojih dolazi tijekom procjene.

O transparentnosti i otvorenosti

29. Podnositelji pritužbe tvrdili su da je povjerljivost koju EMA zahtijeva od svojih znanstvenih stručnjaka previše restriktivna. Ombudsmanica se slaže da transparentnost takvih rasprava izgrađuje povjerenje u rad EMA-e i EMA-e.

30. Ombudsmanica je stoga predložila da bi EMA mogla poboljšati situaciju. EMA je sada pristala preispitati svoje standardne izjave o povjerljivosti kako bi stručnjaci, pod određenim uvjetima, mogli javno raspravljati o raspravi koja se dogodila u znanstvenim odborima kao što je PRAC nakon zaključenja predmeta.

31. Ombudsmanica je EMA-i predložila i da razmotri objavlјivanje popisa svih svojih relevantnih dokumenata o posebnim postupcima upućivanja. Time bi se građanima olakšalo utvrđivanje relevantnih dokumenata i smanjilo administrativno opterećenje EMA-e. Alternativno, EMA bi mogla razmotriti druge načine pružanja pomoći građanima u identifikaciji takvih dokumenata.

32. Naposljetku, Ombudsman smatra da je odluka EMA-e da redigira imena nekih njezinih zaposlenika iz dokumenata koje su zatražili podnositelji pritužbe bila u skladu s pravilima EU-a o zaštiti podataka [33] .

O navodnim sukobima interesa

33. Podnositelji pritužbe izrazili su niz razloga za zabrinutost u vezi s praksama EMA-e u pogledu sukoba interesa u pogledu njezinih znanstvenih stručnjaka, kao što su oni uključeni u postupak upućivanja cjepiva protiv HPV-a.

34. Znanstveni stručnjaci EMA-e podliježu politici EMA-e o postupanju s suprotstavljenim interesima članova i stručnjaka znanstvenih odbora [34] . U okviru toga EMA vodi javnu bazu podataka o svim stručnjacima koji su članovi znanstvenih odbora, radnih skupina i drugih skupina EMA-e ili koji na drugi način pružaju znanstveno stručno znanje [35] . Ta baza podataka sadržava izjave o financijskim interesima stručnjaka. Stručnjaci svake godine potpisuju izjavu kako bi EMA mogla provjeriti da nemaju financijske ili druge interese u farmaceutskoj industriji koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost.

35. Jedna od zabrinutosti podnositelja pritužbe bila je činjenica da u bazi podataka nisu mogli



pronaći izjave dvojice stručnjaka koji su bili uključeni u postupak upućivanja na cjepiva protiv HPV-a.

36. Ombudsmanica je od EMA-e zatražila da dostavi izjave koje nedostaju, što je i učinila. Te izjave nisu pokazivale nikakve interese koji bi mogli ugroziti njihovu neovisnost te se stoga njihovo sudjelovanje u postupku smatralo legitimnim. EMA je objasnila da te izjave nisu bile u njezinoj bazi podataka jer su njihove stare deklaracije istekle i da su automatski uklonjene iz baze podataka kada su im podnositelji pritužbe pokušali pristupiti. Ombudsmanica napominje da redovito obnavljanje izjava o finansijskim interesima predstavlja dobru administrativnu praksu.

37. Podnositelji pritužbe također su izrazili zabrinutost u pogledu sudjelovanja određenih stručnjaka u SAG-V-u, stručnoj skupini koja je savjetovala PRAC-u. Nakon što je dobio i ispitao izjave o finansijskim interesima svih dotičnih stručnjaka, Ombudsman zaključuje da su odluke o sudjelovanju stručnjaka u SAG-V-u bile razumne i u skladu s EMA-inom politikom o sukobu interesa.

Zaključak

Na temelju istrage Ombudsman zaključuje ovaj predmet sljedećim zaključkom [36] :

Europska agencija za lijekove nije imala nepravilnosti u postupanju s postupkom upućivanja cjepiva protiv HPV-a .

Podnositelji pritužbe i EMA bit će obaviješteni o toj odluci .

Prijedlozi za poboljšanje

Ombudsmanica predlaže da Europska agencija za lijekove nastavi istraživati načine na koje se javnosti može detaljnije objasniti kako njezini znanstveni odbori dolaze do znanstvenih zaključaka i kako se rješavaju razlike u stajalištima do kojih dolazi tijekom procjene. To bi se moglo učiniti, na primjer, objavljivanjem više informacija na internetu.

Ombudsmanica predlaže da Europska agencija za lijekove razmotri mogućnost objavljivanja popisa svih relevantnih dokumenata koje posjeduje, a koji se odnose na određeni postupak upućivanja, ili da EMA razmotri druge načine pomoći građanima da utvrde dokumente koje žele pribaviti.

Europska ombudsmanica Emily O'Reilly

Strasbourg, 16.10.2017.



Prilog – Detaljna procjena argumenata podnositelja pritužbe

O ocjeni PRAC-a

Pregled postupka upućivanja

1. Postupak upućivanja EMA-e u vezi s cjepivima protiv HPV-a sastojao se od sljedećih koraka [37] :

Datum

Postupovni koraci

Srpanj 2015.

Europska komisija pokreće postupak upućivanja na cjepiva protiv HPV-a [38]

9. srpnja 2015.

Povjerenstvo EMA-e za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pokreće postupak, imenuje (su)izvjestitelje i usvaja popis pitanja [39] na koja trebaju odgovoriti tvrtke koje prodaju cjepiva protiv HPV-a (te su tvrtke poznate kao nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili nositelji odobrenja za stavljanje u promet) [40]

Kolovoz 2015.

Nositelji odobrenja podnose svoje odgovore PRAC-u

25. rujna 2015.

Preliminarna izvješća o ocjeni izvjestitelja i dvaju suizvjestitelja šalju se PRAC-u i Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP) pri EMA-i.

8. listopada 2015.

PRAC usvojio popis pitanja za stručnjake Znanstvene savjetodavne skupine za cjepiva (SAG-V) [41]

21. listopada 2015.

Sastanak SAG-V-a

28. listopada 2015.



Ažurirana (su)izvjestiteljska izvješća o preliminarnoj ocjeni proslijedu se PRAC-u i CHMP-u

Studenog 2015.

PRAC konsenzusom donosi zaključak da dostupni dokazi ne podupiru zaključak da cjepiva protiv HPV-a uzrokuju CRPS i POTS te preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet [42] .

Studenog 2015.

CHMP se slaže s nalazima PRAC-a i konsenzusom donosi mišljenje u kojem preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet cjepiva protiv HPV-a [43] .

Izvješća o preliminarnoj procjeni

2. Kao što se može vidjeti u prethodnoj tablici, izvjestitelj (član PRAC-a iz Ujedinjene Kraljevine) i dva suizvjestitelja (švedski član PRAC-a i belgijski član PRAC-a) izradili su dva kruga izvješća o preliminarnoj procjeni u različitim fazama postupka upućivanja cjepiva protiv HPV-a. Podnositelji pritužbe tvrdili su da su različita mišljenja suizvjestitelja PRAC-a u tim izvješćima izostavljena iz konačnog, javno dostupnog izvješća o ocjeni PRAC-a [44] .

3. U prvim preliminarnim izvješćima o procjeni iz rujna 2015. suizvjestitelji i izvjestitelj, od kojih je svaki odgovoran za različita cjepiva protiv HPV-a i potonji su također odgovorni za ukupnu procjenu, uglavnom su analizirali i detaljno ocijenili odgovore nositelja odobrenja za stavljanje u promet na pitanja koja je postavio PRAC. Izvješće izvjestitelja također sadrži sažetak izvješća suizvjestitelja, kao i ocjenu preliminarnih zaključaka suizvjestitelja. Sva tri preliminarna izvješća o ocjeni zatim su stavljeni na raspolaganje svim članovima PRAC-a, koji su pozvani da dostave primjedbe.

4. EMA je izjavila da mišljenja navedena u izvješćima o preliminarnoj procjeni predstavljaju „rad u tijeku“ te da se ta mišljenja mogu i jesu promijenila kao rezultat rasprava i rasprava među članovima PRAC-a. EMA smatra da se o svim mišljenjima i stajalištima raspravlja u odgovarajućem odboru, a pitanja se rješavaju tijekom rasprava odbora na plenarnoj sjednici ili savjetovanjem s drugim stručnjacima. EMA je izjavila da preliminarni zaključci (su)izvjestitelja „*ni na koji način ne obvezuju PRAC na svoje konačne zaključke, u kojima se uzimaju u obzir stajališta svih članova PRAC-a, nesigurnosti utvrđene tijekom postupka i odgovori na znanstvena pitanja koja je postavio PRAC*“. U tom je slučaju, na primjer, jedan od suizvjestitelja ponovno razmotrio određena stajališta nakon primjedbi država članica i doprinosa stručnjaka SAG-V-a.

5. EMA je izjavila da svaki član PRAC-a (uključujući bilo kojeg suizvjestitelja) koji i dalje ima zadrške na kraju postupka može izazvati zabrinutost glasovanjem protiv većine odbora i izražavanjem različitog stajališta. Razlozi za različita stajališta zatim se stavljaju na raspolaganje javnosti kao dio dokumentacije o ishodu postupka [45] .



6. Ombudsmanica napominje da su svim članovima PRAC-a dostavljena (su)izvjestiteljska izvješća o preliminarnoj procjeni te da su imali priliku komentirati i raspravljati o stajalištima iznesenima u njima. Međutim, čak i ako su određeni članovi izrazili različita mišljenja **tijekom postupka**, očito su smatrali da su njihova mišljenja na odgovarajući način riješena **do kraja postupka**. O tome svjedoči činjenica da su se **svi članovi PRAC-a, uključujući oba suizvjestitelja, složili s konačnom preporukom koju je donio PRAC** [46]. Suprotno tvrdnjama podnositelja pritužbe, PRAC nije „prevladao“ ni jednog suizvjestitelja ni bilo kojeg drugog člana PRAC-a.

Objava preliminarnih izvješća o ocjeni

7. Podnositelji pritužbe tvrdili su da konačno, javno dostupno izvješće o procjeni ne odražava mišljenja suizvjestitelja u svojim preliminarnim izvješćima o procjeni. Ta izvješća, koja mogu proći nekoliko izmjena tijekom postupka, nisu proaktivno javno dostupna.

8. Ombudsmanica je od EMA-e zatražila da razmotri stavljanje na raspolaganje više informacija o svojim procjenama, među ostalim o tome kako se rješavaju različita stajališta izražena tijekom postupka.

9. EMA je odgovorila da su razlike u mišljenju javno dostupne kao prilog završnom izvješću ako te razlike traju do donošenja završnog izvješća (na primjer, vidjeti bilješku 45.). Međutim, ako se takva preliminarna stajališta ne zadrže na kraju postupka, objava takvih informacija mogla bi dovesti do zabune u pogledu konačnih zaključaka.

10. Međutim, EMA je navela da se svaki zahtjev za javni pristup dokumentima koji sadržavaju preliminarna stajališta, kao što su izvješća o preliminarnoj procjeni (su)izvjestitelja, obrađuje u skladu s pravilima o pristupu dokumentima [47]. Stoga svatko tko je zainteresiran za preliminarni rad koji je doveo do konačnih preporuka može podnijeti zahtjev za javni pristup tim dokumentima. Kad je riječ o postupku upućivanja na cjepiva protiv HPV-a, na primjer, izvješće o preliminarnoj procjeni jednog od suizvjestitelja objavljeno je nakon takvog zahtjeva (s ograničenim redigiranjem podataka, na primjer osobnih podataka pacijenata).

11. Ombudsmanica smatra da su objašnjenja EMA-e o tom pitanju općenito razumna. Važno je da EMA usmjeri pozornost javnosti na dogovorene nalaze svojih znanstvenih odbora. Ako se jedan ili više stručnjaka ne slažu s tim nalazima, njihova bi stajališta, kao što je praksa, trebala biti objavljena. Međutim, svi članovi PRAC-a složili su se s konačnim izvješćem o ocjeni cjepiva protiv HPV-a te stoga nije bilo razlika u mišljenjima na kraju postupka.

12. Međutim, ombudsmanica je svjesna da je rad znanstvenih odbora EMA-e vrlo složen i potencijalno teško komunicirati zainteresiranim građanima. **Iako ombudsmanica pozdravlja napore EMA-e u objašnjavanju tog rada [48], predlaže da EMA nastavi istraživati načine za još detaljnije objašnjenje, primjerice objavljivanjem više informacija na internetu, kako njezini znanstveni odbori rade na donošenju znanstvenih zaključaka i kako se rješavaju**



razlike u stajalištima do kojih dolazi tijekom procjene .

„Ažurirano izvješće o ocjeni”

13. Podnositelji pritužbe zatražili su od EMA-e da objasni niz izjava iz jednog od izvješća o preliminarnoj procjeni. Ovo izvješće, koje je javno objavljeno nakon zahtjeva za pristup dokumentima, sastavio je jedan od suizvjestitelja i ono je ažurirano izvješće suizvjestitelja od 25. rujna 2015. Podnositelji pritužbe tvrdili su da izjave u ovom izvješću pokazuju da je PRAC kasnije jednostavno odbacio kritike tog suizvjestitelja.

14. Kako bi ocijenila argumente podnositelja pritužbi, Ombudsmanica je od EMA-e zatražila da joj dostavi **neredigirane verzije svih izvješća o preliminarnoj procjeni koja su sastavljena tijekom postupka upućivanja na cjepiva protiv HPV-a**. Kako je navedeno u prethodnom pregledu, sva tri (su)izvjestitelja ažurirala su svoja preliminarna izvješća o ocjeni krajem listopada 2015., uzimajući u obzir dodatne informacije prikupljene od prve verzije. Među ostalim, ta ažurirana izvješća sadržavaju primjedbe primljene od drugih članova PRAC-a i ocjenu (su)izvjestitelja o tim primjedbama.

15. Ombudsmanica napominje da su izjave na koje se pozivaju podnositelji pritužbe zapravo bile primjedbe člana PRAC-a države članice, a ne primjedbe suizvjestitelja. Čini se da podnositelji pritužbe pogrešno navode te izjave kao (navodno odbačene) kritike suizvjestitelja.

16. Iz predmetnog preliminarnog izvješća vidljivo je da su suizvjestiteljice ocijenile primjedbe člana PRAC-a iz te države članice, a suizvjestitelj objašnjava kako se te primjedbe uzimaju u obzir. Isto tako, ažurirana preliminarna izvješća o procjeni izvjestitelja i drugog suizvjestitelja sadržavaju i analize primjedbi primljenih od država članica.

17. Ombudsmanica u tom procesu ne vidi ništa loše, što odražava normalan tijek znanstvenog diskursa, u kojem se postavljaju i zatim rješavaju pitanja. Doista, činjenica da postoji otvorena, detaljna i pouzdana razmjena mišljenja unutar PRAC-a ohrabrujuća je. Nadalje, mora se dogoditi da su svi članovi PRAC-a iz država članica smatrali da su njihove primjedbe pravilno razmotrene i uzete u obzir, s obzirom na to da je među svim članovima postignut konsenzus o konačnim preporukama PRAC-a.

Donošenje odluka na temelju konsenzusa

18. Podnositelji pritužbe predlažu da znanstveni odbori čiji je cilj donošenje odluka konsenzusom, kao što je PRAC, iziskuju rizik od pristranosti. Podnositelji pritužbe temelje tu tvrdnju na svojem stajalištu da takvi odbori često imaju jednu ili dvije dominantne osobe sa snažnim stajalištima.

19. Ombudsmanica napominje da je **težnja** za znanstvenim konsenzusom u PRAC-u izričito predviđena zakonom [49] .



20. Nadalje, znanstvena tijela u WHO-u [50] i u Sjedinjenim Američkim Državama [51] također koriste donošenje odluka na temelju konsenzusa. Podnositelji pritužbe tvrde da u takvom sustavu ljudi vjerljivo neće izraziti neslaganje s većinom. Pučki pravobranitelj se ne slaže. Dužnost postizanja **konsenzusa**, koristeći sve napore, ne znači da se mora postići konsenzus. Pravno je moguće da PRAC zauzme stajalište bez postizanja konsenzusa jer se u zakonu navodi sljedeće: „*Ako se takav konsenzus ne može postići, mišljenje [PRAC-a] sastoji se od stajališta većine članova i različitih stajališta, uz obrazloženje na kojem se temelje*“ [52]. Doista, postoje primjeri da PRAC donosi odluke većinom, a ne konsenzusom [53]. Stoga, ombudsmanica zaključuje da, kada PRAC odluči donijeti odluku konsenzusom, a da se pritom ne iznesu različita stajališta, kao što je to učinio u pogledu cjepiva protiv HPV-a, to je zato što su članovi PRAC-a, nakon međusobne rasprave i međusobnog vijećanja, postigli zajedničko stajalište o pitanjima koja se pred njima vode.

21. Podnositelji pritužbe također tvrde da su članovi SAG-V-a, od kojeg je PRAC zatražio informacije o nizu pitanja, bili prisiljeni prihvati određeno stajalište.

22. Ombudsmanica nije vidjela nikakve dokaze o bilo kakvom pritisku na bilo kojeg člana SAG-V-a. Ombudsman također napominje da, slično kao i PRAC, članovi SAG-V-a nisu obvezni postići konsenzus. SAG-V može donijeti stajalište na temelju većine glasova ako se ne može postići konsenzus [54]. Stoga ombudsmanica zaključuje da, ako je bilo koji član SAG-V-a imao namjeru iznijeti stajalište koje se razlikuje od stajališta njegovih kolega, oni su to mogli učiniti.

Informacije koje su dostavili proizvođači cjepiva

23. Podnositelji pritužbe doveli su u pitanje i metodologiju koju je primijenio PRAC. Tvrđili su da PRAC nije pregledao i neovisno ocijenio informacije koje su dostavili proizvođači cjepiva (nositelji odobrenja za stavljanje u promet). Prema podnositeljima pritužbi, PRAC je jednostavno prihvatio podatke primljene od nositelja odobrenja po nominalnoj vrijednosti.

24. Ombudsmanica je pitala EMA-u jesu li neobrađeni podaci, analize i objašnjjenja primjenjene metodologije, uključujući one koji potječu od nositelja odobrenja, stavljeni na raspolaganje svim članovima PRAC-a.

25. EMA je objasnila da su nositelji odobrenja zakonski obvezni regulatornim tijelima dostaviti **sve dostupne podatke** koje posjeduju te da postoje mehanizmi kojima se osigurava poštovanje tih podataka. EMA je također potvrdila da je, u skladu sa standardnom praksom, **sva dokumentacija** dostavljena u kontekstu postupka upućivanja, uključujući od nositelja odobrenja, stavljen na raspolaganje svim članovima PRAC-a, uglavnom putem posebnog elektroničkog portala dostupnog na internetskim stranicama EMA-e [55].

26. Ombudsmanica također napominje da izvješća o preliminarnoj procjeni izvjestitelja i suizvjestitelja zapravo sadržavaju detaljnu procjenu informacija koje su dostavili nositelji odobrenja. Između ostalog, (su)izvjestitelji su ocijenili metodologiju koju su primijenili nositelji



odobrenja pri prikupljanju informacija. Izvjestitelj je također pregledao ocjene suizvjestitelja. Kao što je prethodno navedeno, podaci i (su)izvjestiteljeve procjene zatim su dostavljeni **svim** članovima PRAC-a, koji su mogli podnijeti primjedbe na njih ako to žele – što su neki od njih učinili. Stoga nije točno da su podaci koje su dostavili nositelji odobrenja prihvaćeni „po nominalnoj vrijednosti“. Umjesto toga, to je strogo ispitano.

27. Iz dostupne dokumentacije također proizlazi da se PRAC nije oslanjao samo na informacije koje su dostavili nositelji odobrenja. Tijekom procjene (su)izvjestitelji su uzeli u obzir i doprinos stručnjaka SAG-V-a [56], primjedbe država članica, rezultate pretraživanja literature koje je provela EMA, podatke koje je EMA izdvojila iz svoje baze podataka EudraVigilance o nuspojavama [57], dodatne znanstvene studije [58] i podneske liječnika i skupina pacijenata [59]. Konkretno, PRAC je dugo procijenio izješće koje je podnijela Danska, država članica koja je od Komisije zatražila pokretanje postupka upućivanja [60]. Ombudsman stoga smatra da je PRAC uzeo u obzir **sve** dostupne informacije.

28. Svi članovi PRAC-a jasno su smatrali da su informacije dobivene iz svih prethodno navedenih izvora dovoljno opsežne i detaljne da bi im se omogućilo da postignu stajalište o pitanjima koja su pred njim iznesena. U prilog tom zaključku ombudsmanica napominje da je PRAC imao pravo zatražiti dodatne podatke iz bilo kojeg izvora. Nije smatrao potrebnim to učiniti. Osim toga, Ombudsman napominje da su članovi PRAC-a mogli glasovati protiv konačnih preporuka ako smatraju da dostupni podaci nisu dovoljni za podupiranje znanstvenih zaključaka PRAC-a. Međutim, svi članovi PRAC-a podržali su konačne preporuke.

29. Budući da se podnositelji pritužbe ne slažu sa znanstvenim zaključcima koji se temelje na dobivenim podacima ili znanstvenom prikladnošću metodologije primjenjene za utvrđivanje relevantnih podataka, Ombudsman napominje da nije na Ombudsmanu da zauzme stajalište o znanstvenim pitanjima.

Analize štetnih događaja

30. Podnositelji pritužbe tvrdili su da je jedan od nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet „prevladao“ određene slučajeve sumnje na POTS, identificirane u bazi podataka o sigurnosti tvrtke, te da smatra da ne ispunjava ili samo djelomično ispunjava dijagnostičke kriterije za sindrom. Podnositelji pritužbe pitali su se kako je nositelj odobrenja mogao odbaciti dijagnozu bez pristupa medicinskim izvješćima ili bolesnicima.

31. Ombudsman napominje da je podnesak predmetnog nositelja odobrenja PRAC-u uključivao sažete analize **svakog utvrđenog slučaja**, odnosno onih slučajeva **za** koje je nositelj odobrenja smatrao da nisu ispunjavali kriterije za POTS. Ovaj sažetak uključivao je, između ostalog, broj slučaja, procjenu nositelja odobrenja o tome jesu li ispunjeni različiti kriteriji sindroma i primjedbe nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na svaki pojedinačni slučaj. Nadalje, EMA je izjavila da je nositelj odobrenja uključio opise svih prijavljenih slučajeva u relevantnu dokumentaciju te ih stoga stavio na raspolaganje (su)izvjestiteljima i svim ostalim članovima PRAC-a.



32. Ombudsmanica napominje da izvješća o preliminarnoj procjeni (su)izvjestitelja pokazuju da su (su)izvjestitelji ocijenili i složili se s *metodama* otkrivanja slučajeva i *klasifikacijom* slučajeva kao onih koji ispunjavaju kriterije za POTS, što ih djelomično ispunjava ili ne ispunjava POTS. Ta je procjena zatim podijeljena sa svim članovima PRAC-a.

33. Iz preliminarnih izvješća o ocjeni vidljivo je i da su članovi PRAC-a raspravljali o pristupu slučajevima za koje se smatra da ne ispunjavaju kriterije nakon primjedbi države članice. Naposljetku, PRAC je u svojem završnom izvješću o ocjeni u vezi s ovim nositeljem odobrenja zaključio: „*Napominjeno je da nositelj odobrenja nije uključio konzervativnu analizu kojom bi se obuhvatili svi slučajevi POTS-a, uključujući one koji ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije, međutim, smatra se da taj pristup ne bi imao dodanu vrijednost i da bi jednostavno uključivao slučajeve za koje nije vjerojatno da će biti POTS. Nadalje, broj očekivanih slučajeva ne bi bio toliko relevantan u takvim analizama*” [61].

34. PRAC je stoga jasno razmotrio i pristup tim slučajevima i pitanje treba li ih uključiti u svoju analizu, ali je odlučio protiv njega iz znanstvenih razloga. Konsenzus o završnom izvješću ponovno pokazuje da su **svi članovi PRAC-** a zadovoljni tim pristupom. Ombudsman ne može dovesti u pitanje tu znanstvenu prosudbu.

Strategije pretraživanja za nedijagnosticirane štetne događaje

35. Podnositelji pritužbe izrazili su neslaganje sa strategijama pretraživanja koje koriste nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi utvrdili moguće slučajeve nedijagnosticiranog CRPS-a i POTS-a na temelju pretraživanja različitih kombinacija simptoma za svaki sindrom.

36. U svojem odgovoru PRAC-u nositelji odobrenja bili su dužni objasniti algoritme korištene za identifikaciju takvih slučajeva pretraživanjem kombinacija znakova i simptoma uobičajenih u CRPS-u ili POTS-u [62]. Algoritmi su zatim pregledani u preliminarnim izvješćima o procjeni izvjestitelja i suizvjestitelja te su ih podijelili sa svim članovima PRAC-a. Nisu uloženi prigovori.

37. Iako Ombudsman ne može zauzeti stajalište o tome jesu li pojmovi za pretraživanje koje koriste nositelji odobrenja znanstveno primjereni, napominje da su članovi PRAC-a bili potpuno svjesni načina na koji nositelji odobrenja koriste pojmove za pretraživanje te da nijedan član PRAC-a nije izrazio mišljenje da su pojmovi za pretraživanje neprimjereni.

„Promatrana analiza u odnosu na očekivanu”

38. Podnositelji pritužbe kritizirali su i PRAC-ovu primjenu takozvane analize „promatranoj u odnosu na očekivanu” (O/E). Za tu je analizu broj nuspojava za koje je utvrđeno da ispunjavaju ili djelomično ispunjavaju kriterije sindroma koji su predmet ispitivanja uspoređen s brojem slučajeva za koje bi se očekivalo da su se prirodno pojavili u ciljnoj populaciji [63]. Podnositelji pritužbe tvrdili su da su analize na temelju „očekivane učestalosti” nepouzdane.



39. Ombudsmanica napominje da dostupna dokumentacija pokazuje da je PRAC bio u potpunosti svjestan tehničkih ograničenja dostupnih podataka, o čemu su (su)izvjestitelji izričito raspravljali u svojim izvješćima o preliminarnoj procjeni i o čemu su se očitovale druge države članice. Prema konačnom izvješću PRAC-a, „*Promatrane analize u odnosu na očekivanu (O/E) ne mogu utvrditi uzročnost, ali su korisne za validaciju signala* [tj. postupak procjene podataka koji bi mogli upućivati na moguću uzročnu vezu između lijeka i nuspojave] *i, u nedostatku pouzdanih epidemioloških podataka, u preliminarnoj ocjeni signala*” [64].

40. PRAC je također objasnio mjere poduzete za rješavanje tih ograničenja: „*S obzirom na nesigurnosti u pogledu „promatranog“ broja slučajeva, razine dijagnostičke sigurnosti, razinu izloženosti cjepivu i pozadinske stope incidencije, analize osjetljivosti obično se primjenjuju u statističkim analizama oko prepostavljenih razina nedovoljnog prijavljivanja, broja „potvrđenih“ i „nepotvrđenih“ slučajeva (uz primjenu nekoliko kategorija dijagnostičke sigurnosti prema potrebi), broja cijepljenih pojedinaca ili primijenjenih doza cjepiva i intervala pouzdanosti stopa incidencije*” [65] (naknadno istaknuto).

41. Na primjer, kako bi se uzelo u obzir moguće nedovoljno izvješćivanje, analiza O/E uključivala je scenarije u kojima se pretpostavljala stopa izvješćivanja o slučajevima od najmanje 1 % (**što** znači da se u ovom scenaru pretpostavlja, za potrebe statističke analize, da utvrđeni slučajevi predstavljaju samo stotinu stvarnog broja slučajeva) [66].

42. PRAC je također zatražio od stručnjaka SAG-V-a da dostave primjedbe o dostupnim informacijama. Stručnjaci su odgovorili da se „*analiza O/E koju su proveli nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru upućivanja i koju su izvjestitelji temeljito ocijenili, čini jednako robusnom koliko bi mogla biti, s obzirom na poteškoće s vrstom prikupljenih podataka i učinjenim prepostavkama. [...] [I] t primjećeno je da su analizama O/E obuhvaćen niz scenarija [...] i da najvjerojatniji scenariji nisu pokazali višak slučajeva POTS-a ili CRPS-a iznad pozadinske stope s obzirom na stanje u pojedinačnim zemljama [...]*” [67].

43. Naposjetku, PRAC je **u potpunosti utvrdio da su stope CRPS-a /POTS-a u cijepljenim djevojčicama u tim dobnim skupinama bile u skladu s očekivanim stopama u tim dobnim skupinama, uzimajući u obzir širok raspon scenarija u pogledu nedovoljnog prijavljivanja, kao i izvješća koja nisu u potpunosti zadovoljila dijagnostičke kriterije za sindrome** [68]. Ombudsmanica ne zauzima stajalište o znanstvenim aspektima tog pitanja, ali napominje da je PRAC bio potpuno svjestan i otvoren u pogledu ograničenja analize O/E-a te objasnio mjere poduzete za rješavanje tih ograničenja. Naposjetku, svi stručnjaci složili su se sa zaključcima iz dostupnih podataka.

Objedinjavanje placebo

44. Podnositelji pritužbe nisu se složili ni s metodologijom primijenjenom za usporedbu broja mogućih slučajeva CRPS-a i POTS-a u skupini koja je tijekom kliničkih ispitivanja primila cjepiva protiv HPV-a sa skupinom koja je primila placebo. Nositelji odobrenja objedinili su rezultate više



dovršenih ispitivanja koja su koristila različite vrste placebo. Podnositelji pritužbe tvrde da je odabir barem nekih od tih placebo mogao biti problematičan.

45. EMA je objasnila da se udruživanje smatralo primjerenim, unatoč različitim placebom, s obzirom na to da su se podaci upotrebljavali **samo** za prikupljanje informacija o **ukupnom** broju slučajeva POTS-a i KRPS-a u svrhu otkrivanja mogućeg postojanja sigurnosnog „signala“ povezanog s cjepivima protiv HPV-a. Zapravo, broj sumnjivih slučajeva CRPS-a/POTS-a među podacima iz kliničkih ispitivanja bio je toliko nizak da udruživanje skupina koje su primale placebo nije bilo relevantno za znanstvenu procjenu. Za jedno od cjepiva uopće nisu identificirani slučajevi KRPS-a ili POTS-a, ni u skupini koja je primila cjepivo protiv HPV-a ni u onoj koja je primila placebo [69]. Što se tiče druge skupine cjepiva, samo su tri izvješća koja upućuju na CRPS (jedan u *Gardasil 9*, jedan u *Gardasil / Silgard* i 1 u placebo) i dva slučaja koji upućuju na POTS (dva u *Gardasil 9* i nijedan u *Gardasil / Silgard* ili placebo) identificirani među oko 60,000 sudionika ispitivanja. (Su)izvjestitelji su analizirali svaki od utvrđenih sugestivnih slučajeva, bez obzira na to odnosi li se slučaj na skupinu cjepiva protiv HPV-a ili skupinu koja je primala placebo [70]. Ta je ocjena ponovno podijeljena sa svim članovima PRAC-a. Općenito, PRAC je napomenuo da je incidencija oba sindroma bila vrlo niska, kako u cijepljenoj skupini tako i u skupini koja je primala placebo.

46. Ombudsmanica napominje da, suprotno tvrdnjama podnositelja pritužbi, PRAC nije *usporedio* broj mogućih slučajeva CRPS-a i POTS-a u skupini koja je primila cjepiva protiv HPV-a sa skupinom koja je primila (različite vrste) placebo. Vrlo mali broj mogućih slučajeva ne bi omogućio nikakvu relevantnu usporedbu. PRAC je stoga usporedio broj mogućih slučajeva utvrđenih u obje skupine s procijenjenom incidencijom POTS-a i KRPS-a u općoj necijepljenoj populaciji (vidjeti također odlomke 38. do 43. u vezi s analizom O/E). PRAC je zaključio da je niska incidencija slučajeva tijekom kliničkih ispitivanja zapravo u skladu s procijenjenom incidencijom takvih stanja u općoj necijepljenoj populaciji.

47. Podnositelji pritužbe također dovode u pitanje znanstvenu prikladnost primjene određenih vrsta placebo tijekom kliničkih ispitivanja cjepiva protiv HPV-a. Ombudsmanica ne može zauzeti stajalište o tom pitanju znanosti.

Potreba za dodatnim istraživanjem

48. Ombudsmanica je zatražila od EMA-e da potvrdi da će kontinuirano ocjenjivati sve nove dokaze i da će kontinuirano ispitivati treba li u budućnosti zatražiti konkretnije istraživanje u vezi s cjepivima protiv HPV-a.

49. Kao odgovor na to, EMA je dostavila objašnjenja o svojim naporima za praćenje i analizu farmakovigilancijskih podataka [71]. EMA je također opisala obveze nametnute nositeljima odobrenja za cjepiva protiv HPV-a, kao i preporuke PRAC-a nakon postupka upućivanja. Na temelju farmakovigilancijskog zakonodavstva EU-a [72] EMA obvezuje nositelje odobrenja da uspostave sustave upravljanja rizikom i da provode aktivnosti navedene u planovima upravljanja rizikom [73]. Nadalje, PRAC je u završnom izvješću o ocjeni preporučio da se „*sigurnost tih*



cjepiva nastavi pažljivo pratiti . To bi trebalo uključivati praćenje izvješća CRPS-a ili POTS-a kako bi se utvrstile relevantne kliničke značajke, utvrdili mogući slučajevi POTS-a i CRPS-a na temelju širokih strategija pretraživanja, uključujući pojedinosti o ishodu, te usporedile stope izvješćivanja s dostupnim informacijama o poznatoj epidemiologiji POTS-a i KRPS-a ” [74] (naknadno istaknuto).

50. Nadalje, CHMP je prilikom izdavanja mišljenja o postupku upućivanja zaključio „*da se analiza „promatrano u odnosu na očekivano“ treba nastaviti provoditi u [periodičnim izvješćima o neškodljivosti, odnosno u izvješćima koja je pripremio nositelj odobrenja u kojima se opisuje iskustvo u pogledu sigurnosti primjene lijeka u definiranim vremenima nakon njegova odobrenja,] uzimajući u obzir promjene u stopama prijavljivanja*” [75] .

51. Javno dostupne informacije pokazuju da je PRAC razmotrio treba li od nositelja odobrenja zatražiti dodatna ispitivanja. PRAC je također zatražio od SAG-V-a da raspravi o izvedivosti takvih ispitivanja [76] . Na kraju, PRAC je zaključio da zahtjev za takva ispitivanja nije opravдан [77] .

52. Podnositelji pritužbe nisu se složili sa znanstvenim zaključcima PRAC-a te su tvrdili da je EMA mogla i trebala zaključiti da je potrebno više istraživanja. Ombudsmanica ne može zauzeti stajalište o zaključcima iz dostupnih podataka, ali prima na znanje predanost PRAC-a i EMA-e kontinuiranom praćenju sigurnosti cjepiva protiv HPV-a.

Pretraživanje literature EMA-e

53. Podnositelji pritužbe tvrdili su da je EMA uklonila svoja pretraživanja u literaturi CRPS-a i POTS-a iz jednog od izvješća suizvjestitelja o preliminarnoj procjeni.

54. EMA je navela da, u načelu, pretraživanja literature nisu povjerljive informacije i da stoga nisu uklonjena iz dokumenta objavljenog nakon zahtjeva za javni pristup. Međutim, EMA je priznala da su pretraživanja prilikom obrade zahtjeva za pristup izvješću o preliminarnoj procjeni nemamjerno izbrisana.

55. Nakon naknadnog zahtjeva za javni pristup dokumentima EMA je podnositeljima pritužbe dostavila pretraživanje literature. Podnositelji pritužbe kritizirali su činjenicu da strategije pretraživanja nisu bile uključene u informativne materijale koji su stavljeni na raspolaganje stručnjacima SAG-V-a.

56. Ombudsmanica je uspjela provjeriti jesu li pretraživanja literature pružena svim članovima PRAC-a jer se nalaze u neredigiranoj verziji izvješća o preliminarnoj procjeni koja joj je stavljena na raspolaganje.

57. Pretraživanja literature nisu bila uključena u preliminarno izvješće o procjeni koje je dostavljeno stručnjacima SAG-V-a. Međutim, ombudsmanica napominje da su u osnovi sve publikacije koje je EMA utvrdila nakon pretraživanja literature uvrštene na popis **upućivanja** iz



izvješća suizvjestitelja o preliminarnoj procjeni te su stoga bile dostupne stručnjacima SAG-V-a. Nadalje, suizvjestitelj je dostavio sažetak rezultata pretraživanja literature u preliminarnom izvješću koje je stavljeno na raspolaganje SAG-V-u.

58. EMA je također potvrdila Ombudsmanu da su stručnjaci SAG-V-a mogli zatražiti pretraživanje literature ako smatraju da su im potrebni i da bi im se pružilo pretraživanje literature da su ih zatražili. EMA je navela da je u informativnom materijalu koji je dostavljen stručnjacima **izričito navedeno** da su sve dodatne informacije, kao što su pretraživanja literature, dostupne stručnjacima na njihov zahtjev. Međutim, nijedan stručnjak SAG-V-a nije zatražio pretraživanje.

59. Ombudsmanica također napominje da se ne čini neuobičajenim da stručnjaci SAG-V-a ne bi iskoristili tu mogućnost. Za razliku od PRAC-a, koji je bio odgovoran za cijelokupnu znanstvenu procjenu, PRAC je od stručnjaka SAG-V-a zatražio da dostave informacije o nizu jasno definiranih pitanja [78]. U tom kontekstu, s obzirom na to da stručnjaci SAG-V-a nisu zatražili nikakve dodatne informacije, Ombudsman razumije da su im pružene sve informacije potrebne za rješavanje tih konkretnih pitanja.

Izrada završnog izvješća

60. Ombudsmanica je zatražila od EMA-e da objasni tko izrađuje PRAC-ova završna izvješća o procjeni postupaka upućivanja, kao što je izvješće o cjepivima protiv HPV-a.

61. EMA je objasnila da je u ovom slučaju, u skladu sa standardnim postupkom [79], izvjestitelj, uz pomoć tajništva EMA-e, pripremio nacrt konačnog izvješća o ocjeni PRAC-a, koji su naknadno komentirali i usvojili svi članovi PRAC-a. U osnovi, završno izvješće konsolidacija je izvješća izvjestitelja, mišljenje koje je u pisnom obliku izrazila znanstvena savjetodavna skupina, kao i rasprava i zaključci PRAC-a.

Primjedbe PRAC-a o istraživanju i podacima istraživača i Centra za praćenje Uppsala WHO-a

62. Podnositelji pritužbe tvrdili su da je PRAC-ovo završno izvješće o ocjeni sadržavalo „neprimjerene” primjedbe u vezi s istraživanjem koje je proveo istraživač (predmetni istraživač jedan je od podnositelja pritužbe). PRAC je zaključio: „*Sveukupno, smatra se da serija slučajeva koju je prijavio [istraživač] predstavlja vrlo odabran uzorak pacijenata, koji je očito odabran kako bi odgovarao unaprijed utvrđenoj hipotezi ozljede izazvane cjepivom*” [80].

63. Podnositelji pritužbe nadalje su kritizirali način na koji je PRAC predstavio i analizirao rad istraživača i Centra za praćenje Uppsala WHO-a. Podnositelji pritužbe tvrde da je pristup PRAC-a bio neznanstven i da je uključivao odabir trešanja.

64. EMA je tvrdila da se ništa u PRAC-ovu stajalištu ne namjerava tumačiti kao pogrešna ili optužba za povredu dužnosti.



65. Ombudsmanica napominje da izvješće PRAC-a sadržava detaljan sažetak i opsežnu ocjenu rada istraživača [81] i Centra za praćenje Uppsala Svjetske zdravstvene organizacije [82]. Citat na koji upućuju podnositelji pritužbe dio je PRAC-ove procjene rada istraživača na dvije stranice. Ocjena sadržava i dodatna objašnjenja o stajalištu PRAC-a u vezi s istraživanjem [83]. Općenito, ništa ne upućuje na to da je PRAC-ova primjedba bila samo dio njegova znanstvenog stajališta o istraživanju.

66. Ombudsmanica nije u mogućnosti ocijeniti znanost na kojoj se temelje stajališta PRAC-a o istraživanjima i podacima istraživača i Centra za praćenje Uppsala WHO-a. Međutim, Ombudsman ističe da, u pravilu, PRAC mora moći zauzeti stajalište o pitanju znanosti, čak i ako to podrazumijeva neslaganje s pretpostavkama koje su iznijeli drugi znanstvenici.

O transparentnosti i otvorenosti

Klaузula o povjerljivosti

67. Podnositelji pritužbe osporavaju činjenicu da EMA svojim stručnjacima nameće cijeloživotnu obvezu povjerljivosti.

68. U svojem odgovoru podnositeljima pritužbe EMA je tvrdila da je to obvezna učiniti na temelju zakona: *od stručnjaka se zahtijeva da, čak i nakon prestanka njihovih dužnosti, ne otkrivaju informacije koje su obuhvaćene obvezom čuvanja poslovne tajne*” [84]. Međutim, EMA je izjavila da „*stručnjaci koji se ne slažu s kolegijalnom odlukom mogu javno raspravljati o svojem neslaganju, pod uvjetom da jasno navedu da su iznesena stajališta njihova vlastita, a ne stajalište odbora te da ne otkrivaju poslovno povjerljive informacije*”.

69. Podnositelji pritužbe tvrdili su da se to ne podupire tekstrom standardne klaузule o povjerljivosti EMA-e.

70. Ombudsmanica je prihvatile argument podnositelja pritužbe i predložila EMA-i da razmotri prilagodbu svoje standardne klaузule o povjerljivosti za stručnjake („predložak poduzeća za povjerljivost“) kako bi bolje odražavala stajalište EMA-e izraženo u njezinu odgovoru podnositeljima pritužbi. EMA je izjavila da je u tu svrhu pokrenula postupak preispitivanja predloška, koji je trenutačno u tijeku.

71. Ombudsmanica zaključuje da je EMA u postupku rješavanja te točke i traži od EMA-e da je obavijesti o ishodu tog postupka.

Pristup dokumentima

72. Kao odgovor na zahtjev za javni pristup dokumentima, EMA je podnositeljima pritužbe dostavila zapisnik sa sastanka SAG-V-a o cjepivima protiv HPV-a. Međutim, podnositelji



pritužbe tvrdili su da bi, ako *bi EMA „iskreno željela biti otvorena i transparentna, dostavila popis svih dostupnih dokumenata u slučaju cjepiva protiv HPV-a, zajedno sa svojim službenim izvješćem od 40 stranica na svojoj internetskoj stranici*” (moje isticanje).

73. Ombudsmanica napominje da EMA već objavljuje znatan broj dokumenata povezanih sa svojim postupcima [85]. Što se tiče postupka upućivanja cjepiva protiv HPV-a, to je uključivalo obavijest Komisije o pokretanju postupka, popis pitanja upućenih nositeljima odobrenja, raspored postupka, završno izvješće o ocjeni i zapisnik sa sjednice PRAC-a i CHMP-a na kojima se raspravljalo o upućivanju te konačne zaključke usvojene [86].

74. Ombudsmanica je ipak tijekom istrage predložila da EMA razmotri stavljanje na raspolaganje javnosti popisa svih relevantnih dokumenata koje posjeduje, a koji se odnose na određeni postupak upućivanja. Time bi se građanima omogućilo da podnesu posebne zahtjeve za javni pristup ako žele dobiti dokument. Stoga bi podnositelj zahtjeva i EMA trebali trošiti manje vremena na nepotrebno široke zahtjeve.

75. Nažalost, EMA nije odgovorila na te prijedloge u svojem odgovoru Ombudsmanu. **Pučka pravobraniteljica stoga ponavlja svoj prijedlog u svojoj odluci o zatvaranju istrage.** Kao alternativu, ombudsmanica predlaže da EMA razmotri druge načine pružanja pomoći građanima u utvrđivanju dokumenata koje žele pribaviti. Na primjer, EMA bi mogla jasno navesti da građani kojima je potrebno više informacija prije podnošenja zahtjeva za javni pristup dokumentima mogu dobiti takve informacije tako da prvo podnesu zahtjev za informacije koji će se brzo obraditi.

Traženi zapisnik sa sjednice

76. Kako je navedeno u stavku 15. konteksta, podnositelji pritužbe zatražili su javni pristup zapisniku SAG-V-a, stručne skupine s kojom se PRAC savjetovao tijekom postupka upućivanja. EMA je podnositeljima pritužbe dostavila primjerak ovog zapisnika. Međutim, podnositelji pritužbe nisu se slagali s odlukom EMA-e da redigira imena određenih članova osoblja iz traženog dokumenta.

77. Ombudsmanica napominje da se redigirane informacije odnose samo na imena pomoćnog osoblja EMA-e (EMA je objavila imena izvjestitelja/procjena PRAC-a i višeg osoblja navedenog u ovom zapisniku). EMA je izričito navela da neće redigirati imena nijednog znanstvenog stručnjaka i osoblja EMA-e s rukovodećim i službenim funkcijama.

78. Ombudsmanica smatra da nema potrebe za otkrivanjem osobnih podataka članova osoblja koji pružaju tajničku potporu. Odluka o redigiranju tih imena, ali ne i imena drugih relevantnih osoba, stoga je bila primjerena.

O navodnim sukobima interesa

Dostupnost izjava o financijskim interesima na internetskim stranicama EMA-e



79. Podnositelji pritužbe izrazili su zabrinutost da izjave o finansijskim interesima dvaju članova SAG-V-a nedostaju u EMA-inoj internetskoj bazi stručnjaka [87]. Ombudsmanica je od EMA-e zatražila da joj dostavi preslike tih dviju izjava.

80. Kao odgovor na to EMA je dostavila dvije izjave koje je Ombudsman proslijedio podnositeljima pritužbi. EMA je objasnila i zašto te izjave nisu navedene u svojoj bazi podataka. Razlozi su bili isključivo administrativni (predmetne izjave istekle su i uklonjene su iz baze podataka kada su im podnositelji pritužbe pokušali pristupiti). Dva stručnjaka u pitanjima nisu prijavila nikakve interese i stoga je njihovo potpuno sudjelovanje u radu SAG-V-a bilo legitimno.

81. EMA je stoga riješila taj aspekt pritužbe.

Procjena sukoba interesa znanstvenih stručnjaka SAG-V-a

82. Podnositelji pritužbe kritizirali su procjenu mogućih sukoba interesa stručnjaka EMA-e. Osim kritiziranja opće politike EMA-e o sukobima interesa, doveli su u pitanje i posebnu procjenu određenih stručnjaka SAG-V-a [88] koja je provedena prije sastanka skupine o cjepivima protiv HPV-a. Podnositelji pritužbe nisu se slagali s odlukom o isključenju određenih stručnjaka, ali ne i drugih.

83. Kao prvo, Ombudsman kao kontekst ističe da je EMA-ina politika postupanja s suprotstavljenim interesima članova i stručnjaka znanstvenih odbora u međuvremenu ažurirana [89].

84. Drugo, Ombudsman je pažljivo procijenio slučajeve na koje upućuju podnositelji pritužbe. Ombudsmanica primjećuje sljedeće: Bilo kojem stručnjaku SAG-V-a koji je izjavio EMA-i da ima trenutačne finansijske interese (na primjer dionice) u bilo kojem farmaceutskom poduzeću te bilo kojem stručnjaku koji je izjavio da ima druge interese posebno povezane s cjepivima protiv HPV-a (na primjer, bivše konzultantske usluge ili trenutačna istraživanja o cjepivima protiv HPV-a) nije bilo dopušteno sudjelovati u konačnim zaključcima i glasovanju na sastanku SAG-V-a o cjepivima protiv HPV-a. To je bilo u skladu s tadašnjom politikom EMA-e o sukobu interesa [90] i ombudsmanica se slaže da je bilo primjereno ne dopustiti sudjelovanje takvih stručnjaka.

85. Predsjednik SAG-V-a u svojoj je javno dostupnoj izjavi o finansijskim interesima izjavio da je za neke nositelje odobrenja za cjepiva protiv HPV-a prethodno obavio istraživački rad na cjepivima **koja nisu cjepiva protiv HPV-a**. Stručnjak nije prijavio nikakve relevantne trenutačne interese, ni finansijske ni druge. Ombudsmanica napominje da EMA-ina politika o sukobu interesa omogućuje takvom stručnjaku da u potpunosti sudjeluje na sastanku. Nema dokaza da je prethodni istraživački rad stručnjaka utvrđio bilo kakav oblik ovisnosti o proizvođačima cjepiva protiv HPV-a. Također nema dokaza da je istraživanje provedeno za te tvrtke imalo bilo kakvu vezu s predmetom o kojem se raspravlja, a to je bila sigurnost cjepiva protiv HPV-a.



86. Podnositelji pritužbe također imaju problema s javnim izjavama predsjednika SAG-V-a u tjednima prije sastanka o cjepivima protiv HPV-a. Prema podnositeljima pritužbi, izjava je bila o „*mnogom broju spašenih života [HPV cjepiva] i [stručnjak] je rekao da nema dokaza o sigurnosnim problemima*“. Podnositelji pritužbe tvrde da to upućuje na pristranost tog stručnjaka.

87. Ombudsmanica napominje da nije neuobičajeno da stručnjak uključen u znanstvenu procjenu javno izražava mišljenja o znanstvenim temama o kojima se može raspravljati. Takve izjave ne podrazumijevaju da je osoba *pristrana* ili da se stajališta koja zauzimaju u znanstvenim odborima ne temelje samo na objektivnim razmatranjima. Izjave jednostavno odražavaju činjenicu da stručnjaci rade u relevantnom području znanosti i da su razvili znanstvene stavove o tom području znanosti.

88. Osim toga, čini se da je izjava stručnjaka nesporna među specijaliziranim javnim tijelima, kao što to proizlazi iz točaka od 3. do 4. konteksta, u kojima se opisuje najnoviji pregled koji je proveo GACVS, odbor neovisnih stručnjaka Svjetske zdravstvene organizacije. Nапослјетку, iako je stručnjak sudjelovao na sastanku SAG-V-a, ta je skupina samo pružala savjete o nizu konkretnih, unaprijed definiranih pitanja. Preporuku o cjepivima protiv HPV-a – da cjepiva ne uzrokuju KRPS ili POTS – uzimali su PRAC i CHMP, a ne SAG-V.

[1] Stavlja se na tržište pod nazivima *Cervarix* , *Gardasil* / *Silgard* i *Gardasil 9* .

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

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

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

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

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

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

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

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

[10]

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



[11]

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

[12]

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

[13] Određeni podaci iz sustava EudraVigilance javno su dostupni na:

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

[14]

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

[15]

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

[16] U skladu s člankom 20. Uredbe 726/2004 (Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove, SL L 136, str. 1.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 19., svezak 1., str. 120.), pročišćena verzija dostupna je na:

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

[17]

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

[18]

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

[19]

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

[20]

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

[21] Stranice 32. – 36. završnog izvješća o ocjeni, dostupne na:

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



[Poveznica]

[22]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_EMA/2016/01/133731/dec_133731_en.pdf [Poveznica]

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

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

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

[26] CHMP je odgovoran za: provođenje početne procjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet na razini EU-a; procjenu izmjena ili proširenja postojećeg odobrenja za stavljanje u promet; i uzimajući u obzir preporuke PRAC-a o sigurnosti lijekova na tržištu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000094.jsp [Poveznica]).

[27]

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000002.jsp&mid=WC0b01ac05d39c464 [Poveznica]

[28]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Community_Registration/2016/133733/dec_133733_en.pdf [Poveznica]

[29] Dostupno na:

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

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

[30]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starting_in_EU/2016/133731/dec_133731_en.pdf [Poveznica]

[31] Članak 228. stavak 1. UFEU-a: „ *Europski ombudsman, kojeg bira Europski parlament, ovlašten je primati pritužbe od svakog građanina Unije ili svake fizičke ili pravne osobe s boravištem ili registriranim sjedištem u državi članici u vezi s nepravilnostima u djelovanju institucija, tijela, ureda ili agencija Unije, uz iznimku Suda Europske unije koji djeluje u svojoj pravosudnoj ulozi. On razmatra takve pritužbe i izvješćuje o njima* ” (naknadno istaknuto).

[32] Vidjeti Odluku u predmetu 1375/2016/JAS o postupanju Europske komisije u pogledu



zabrinutosti u vezi s produljenjem odobrenja sastojka herbicida glifosata, stavak 18., dostupno na: <https://www.ombudsman.europa.eu/en/cases/decision.faces/en/75832/html.bookmark> [Poveznica]

[33] Uredba (EZ) br. 45/2001 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2000. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama i tijelima Zajednice i o slobodnom kretanju takvih podataka, dostupna na: <http://data.europa.eu/eli/reg/2001/45/oj> [Poveznica]

[34] Dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/11/WC500216190.pdf
[Poveznica]

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

[36] Informacije o postupku preispitivanja dostupne su na internetskim stranicama Europskog ombudsmana:
<http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/70669/html.bookmark>
[Poveznica]

[37] Vidjeti i „Treme za postupak”, dostupno na:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starters
[Poveznica]

[38]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starters
[Poveznica]

[39]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starters
[Poveznica]

[40]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/09/WC500194105.pdf
[Poveznica]

[41]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/11/WC500197320.pdf
[Poveznica]

[42]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/01/WC500199609.pdf
[Poveznica]

[43]



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

[44] Dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_EMA/2015/03/WC500199231.pdf
[Poveznica]

[45] Vidjeti, na primjer, izvješće o ocjeni lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035 mg), stranice 38. – 39., dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/Review_of_cyproterone_and_107i/2015/03/WC500199231.pdf
[Poveznica]

[46] Vidjeti str. 14. zapisnika s plenarnog zasjedanja PRAC-a u studenom 2015., dostupno na:

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

[47] Više informacija o EMA-inom režimu pristupa dokumentima dostupno je na:

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

[48] Vidjeti, na primjer:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_001787.jsp&mid=WC0b01d7bb8d742e1a11d60362c0eeb
[Poveznica]

[49] Članak 61.a Uredbe 726/2004 o PRAC-u upućuje na članak 61. stavak 7., koji glasi: „*Pri pripremi mišljenja svaki odbor ulaže sve napore kako bi postigao znanstveni konsenzus. Ako se takav konsenzus ne može postići, mišljenje se sastoji od stajališta većine članova i različitim stajališta, s razlozima na kojima se temelje.*”

Odluke ili preporuke GACVS-a u pravilu se donose konsenzusom (

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/working_mechanisms/en/) [Poveznica]. Radne skupine za monografiju Međunarodne agencije za istraživanje raka (IARC) Svjetske zdravstvene organizacije nastoje postići ocjenu konsenzusa (

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/current&work0706.php> [Poveznica]).

[51] Odbor za nadzor sigurnosti lijekova Uprave za hranu i lijekove formulira svoje preporuke konsenzusom ili glasovanjem (

<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPolicy/UCM091353.pdf>
[Poveznica]).

[52] Članak 61. stavak 7. Uredbe 726/2004.

[53] Vidjeti, na primjer, stranicu 10. zapisnika sa sjednice PRAC-a od 13. do 16. svibnja 2013. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf
[Poveznica]) i izvješće o ocjeni lijekova koji sadrže ciproteron acetat/etinilestradiol (2 mg/0,035



mg), stranice 38. – 39. (dostupno na:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/R
[Poveznica]). U tom slučaju, mišljenja člana PRAC-a koji je izrazio suprotno mišljenje većine detaljno su iznesena u PRAC-ovu izvješću o ocjeni.

[54]

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

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

[56] Vidjeti str. 32. – 36. završnog izvješća o ocjeni.

[57] Vidjeti stranicu 31. završnog izvješća o ocjeni.

[58] Vidjeti str. 30. – 31. završnog izvješća o ocjeni.

[59] Vidjeti i stranicu 32. završnog izvješća o ocjeni.

[60] Završno izvješće o ocjeni na stranicama 21. – 30. sadržava detaljan sažetak i analizu sadržaja ovog izvješća.

[61] Stranica 17. završnog izvješća o ocjeni.

[62] Vidjeti prvo pitanje popisa pitanja, dostupno na:

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

[63] Vidjeti i stranice 12. – 13. završnog izvješća o ocjeni.

[64] Stranica 13. završnog izvješća o ocjeni.

[65] Stranica 13. završnog izvješća o ocjeni.

[66] Vidjeti, na primjer, stranicu 16. završnog izvješća o ocjeni.

[67] Stranice 34. – 35. završnog izvješća o ocjeni.

[68] Vidjeti stranicu 39. završnog izvješća o ocjeni.

[69] Stranica 13. završnog izvješća o ocjeni.

[70] Vidjeti i stranicu 15. završnog izvješća o ocjeni.

[71] Vidjeti i



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

[72] Članak 21. stavak 2. Uredbe 726/2004.

[73] Vidjeti priloge II. Europskom javnom izvješću o procjeni za *Cervarix* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC5000246) [Poveznicaj]i *Gardasil* (u dalnjem tekstu: *Gardasil*).

[74] Stranica 39. završnog izvješća o ocjeni.

[75]

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

[76] Stranica 36. završnog izvješća o ocjeni.

[77] Stranica 37. završnog izvješća o ocjeni.

[78] Vidjeti str. 32. – 36. završnog izvješća o ocjeni.

[79] Članak 6.2. Poslovnika PRAC-a, dostupan na:

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

[80] Stranica 24. završnog izvješća o ocjeni.

[81] Stranice 21. – 24. završnog izvješća o ocjeni.

[82] Stranice 26. – 29. završnog izvješća o ocjeni.

[83] Stranica 23. završnog izvješća o ocjeni: „*Iz prvog je rada jasno da su bolesnici isključeni ako ne zadovolje unaprijed definiranu hipotezu bolesti izazvane cjepivom (simptomi prije cijepljenja, nastupanje dulje od 2 mjeseca nakon cijepljenja, nepoznato vrijeme nastupanja ili ako se mogu naći drugi uzroci). Bolesnici su uključeni u treći rad na temelju dobrovoljnih odgovora na upitnik. Dosljednost u profilu simptoma u nizu slučajeva istaknuta je u radovima. Međutim, nije jasno je li voditelj intervjeta tražio odsustvo ili prisutnost određenih simptoma, iako prikaz rezultata upućuje na to. Ako je tako, onda možda nije iznenađujuće da bi takva odabrana serija slučaja s retrospektivnim intervjuom na taj način dala te karakteristike simptoma .*

[84] Članak 76. Uredbe 726/2004.

[85] Pregled objavljenih dokumenata dostupan je na:

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



[Poveznica]

[86] Vidjeti *Pregled postupka upućivanja*.

[87] Dostupno na:

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

[88] Članove SAG-V-a, stručnjake odabrane u skladu s njihovim posebnim stručnim znanjem, imenuje CHMP (vidjeti članak 16. Poslovnika CHMP-a, dostupan na:

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

[89] Nova politika dostupna je na:

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

[90] Politika Europske agencije za lijekove o postupanju s izjavama o finansijskim interesima članova i stručnjaka znanstvenih odbora, EMA/626261/2014, Corr. 1.