

De vertaling van deze pagina is automatisch geproduceerd met behulp van machinevertaling [\[Link\]](#). Machinevertalingen kunnen fouten bevatten die de duidelijkheid en nauwkeurigheid van de informatie kunnen schaden; de Ombudsman kan niet aansprakelijk worden gehouden voor eventuele afwijkingen. Voor de grootste mate van betrouwbaarheid en rechtszekerheid wordt verwezen naar de bronversie in het Engels (klik op de link hierboven). Meer informatie vindt u in ons [taal- en vertaalbeleid \[Link\]](#).

Besluit in zaak 1475/2016/JAS betreffende de wijze waarop het Europees Geneesmiddelenbureau de verwijzingsprocedure in verband met vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV) heeft uitgevoerd

Besluiten

Zaak 1475/2016/JAS - Geopend op 05/12/2016 - Besluit over 16/10/2017 - Betrokken instelling Europees Geneesmiddelenbureau (Geen wanbeheer vastgesteld) |

Deze zaak betreft de wijze waarop het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een zogeheten verwijzingsprocedure heeft uitgevoerd, waarbij vraagstukken worden behandeld in verband met geneesmiddelen die reeds in de handel zijn gebracht in de EU. Deze specifieke verwijzingsprocedure hield verband met vaccins tegen het humaan papillomavirus (HPV). HPV-vaccins voorkomen besmettingen met de meest voorkomende types HPV die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken.

De procedure is uitgevoerd door het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité van het EMA dat verantwoordelijk is voor de bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen op de markt. Doel van de procedure was te onderzoeken of er bewijsmateriaal bestaat voor een causaal verband tussen HPV-vaccinatie en twee syndromen, namelijk het complex regionaal pijnsyndroom (CRPS – een chronisch pijnsyndroom in een ledemaat) en het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS – aandoening waarbij de hartfrequentie toeneemt bij het zitten of opstaan, met symptomen zoals duizeligheid en flauwvallen). Het PRAC is tot de conclusie gekomen dat op basis van het bewijsmateriaal niet kon worden aangetoond dat CRPS of POTS worden veroorzaakt door HPV-vaccins. Deze conclusie is nadien bevestigd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA. De conclusie wordt voorts ook gedeeld door andere volksgezondheidsinstanties over de hele wereld.

De klagers hebben bezorgdheid geuit over de wijze waarop de verwijzingsprocedure is uitgevoerd, alsook over de transparantie, openheid en onpartijdigheid van de procedure. Zij



waren het voornamelijk niet eens met de aard van het wetenschappelijk werk van het PRAC.

Het bureau van de Europese Ombudsvrouw is geen wetenschappelijk orgaan. De rol van de Ombudsvrouw bestaat er niet in een standpunt in te nemen over de verdienste van wetenschappelijke evaluaties die door gespecialiseerde organen zijn uitgevoerd, zoals de beoordeling van het EMA over de veiligheid van een geneesmiddel.

De Ombudsvrouw kan echter trachten te beoordelen of wetenschappelijke organen zoals het EMA in de noodzakelijke procedurele waarborgen voorzien om ervoor te zorgen dat het onderzoek van wetenschappelijk bewijsmateriaal **volledig en onafhankelijk** is en of deze waarborgen correct zijn toegepast in het kader van een procedure.

Op basis van haar onderzoek van de procedurele aspecten waarover is geklaagd, concludeert de Ombudsvrouw dat er geen procedurele problemen zijn vastgesteld die het werk en de conclusies van het PRAC in het kader van de verwijzingsprocedure negatief zouden kunnen hebben beïnvloed. Het onderzoek van het wetenschappelijk bewijsmateriaal was volledig en onafhankelijk.

Aangezien het van belang is om het vertrouwen van de burgers in de procedures van organen zoals het EMA te waarborgen, stelt de Ombudsvrouw voor dat het EMA proactief zoveel mogelijk informatie bekendmaakt over het wetenschappelijk werk van haar comités.

Naar aanleiding van een voorstel dat de Ombudsvrouw tijdens haar onderzoek heeft geformuleerd, heeft het EMA ermee ingestemd om de vertrouwelijkheidsvoorschriften voor deskundigen te herzien, zodat deskundigen de details van het wetenschappelijk debat in het openbaar kunnen bespreken zodra dat debat is afgerond.

De Ombudsvrouw stelt ook voor dat het EMA meer informatie ter beschikking stelt over de relevante documenten die het in bezit heeft, zodat burgers gemakkelijker om toegang tot deze documenten kunnen verzoeken.

Tot slot is de Ombudsvrouw van oordeel dat het beleid van het EMA inzake belangenconflicten volledig in acht is genomen tijdens de verwijzingsprocedure in verband met HPV-vaccins. Er zijn geen belangenconflicten vastgesteld. De procedure in kwestie wordt dus geacht in volstrekte onafhankelijkheid te zijn uitgevoerd door de betrokken wetenschappelijke deskundigen.

De Ombudsvrouw concludeert dat het EMA zich bij de uitvoering van de verwijzingsprocedure in verband met HPV-vaccins niet schuldig heeft gemaakt aan wanbeheer.

Abstract

In deze zaak ging het om de wijze waarop het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een „verwijzingsprocedure” heeft uitgevoerd, wat een procedure is om vragen te behandelen met



betrekking tot geneesmiddelen die al in de EU op de markt zijn. De specifieke verwijzingsprocedure met betrekking tot vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV). HPV-vaccins voorkomen infecties met de meest voorkomende soorten HPV, die baarmoederhalskanker kunnen veroorzaken.

De procedure werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), dat de commissie van het EMA is die verantwoordelijk is voor het toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen op de markt. Het doel van de procedure was om te onderzoeken of er aanwijzingen zijn voor een oorzakelijk verband tussen HPV-vaccinatie en twee syndromen, complex regionaal pijnsyndroom (CRPS), een chronische pijnandoening die de ledematen beïnvloedt, en posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS), een aandoening waarbij de hartslag toeneemt na zitten of opstaan, waardoor symptomen zoals duizeligheid en flauwvallen optreden. PRAC concludeerde dat het bewijsmateriaal geen ondersteuning bood voor de vaststelling dat HPV-vaccins CRPS of POTS veroorzaken. Deze bevinding werd later bevestigd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik van het EMA. De bevindingen worden gedeeld door andere volksgezondheidsinstanties over de hele wereld.

De klagers uitten hun bezorgdheid over de behandeling van de verwijzingsprocedure, de transparantie en openheid ervan en de onpartijdigheid ervan. Ze waren het vooral oneens met de aard van het wetenschappelijke werk van PRAC.

Het Bureau van de Europese Ombudsman is geen wetenschappelijk orgaan. De rol van de Ombudsman houdt niet in dat een standpunt wordt ingenomen over de verdiensten van wetenschappelijke evaluaties door gespecialiseerde wetenschappelijke instanties, zoals de beoordeling door het EMA van de veiligheid van een geneesmiddel.

*De Ombudsman kan echter trachten te beoordelen of wetenschappelijke instanties zoals het EMA over de nodige procedurele waarborgen beschikken om ervoor te zorgen dat het onderzoek van wetenschappelijk bewijsmateriaal **volledig en onafhankelijk** is, en of deze waarborgen in een bepaalde procedure naar behoren zijn toegepast.*

Naar aanleiding van haar onderzoek naar de procedurele aspecten waarover zij klaagt, concludeert de Ombudsman dat in haar onderzoek geen procedurele kwesties zijn vastgesteld die het werk en de conclusies van het PRAC in de verwijzingsprocedure negatief kunnen beïnvloeden. Het onderzoek van het wetenschappelijk bewijs was volledig en het was onafhankelijk.

Gezien het belang van het waarborgen van het vertrouwen van de burgers in de procedures van organen zoals het EMA, stelt de Ombudsman voor dat het EMA proactief zoveel mogelijk informatie over de wetenschappelijke werkzaamheden van zijn commissies openbaar maakt.

In antwoord op een suggestie van de Ombudsman tijdens haar onderzoek, stemde het EMA ermee in de vertrouwelijkheidsvereisten voor deskundigen te herzien, zodat deskundigen in het openbaar over het wetenschappelijke debat kunnen discussiëren zodra dat debat is afgerond.



De Ombudsman stelt ook voor dat het EMA meer informatie verstrekt over de documenten die het in zijn bezit heeft, zodat het gemakkelijker is voor burgers om toegang tot dergelijke documenten te vragen.

Ten slotte is de Ombudsman van mening dat het beleid van het EMA inzake belangenconflicten volledig is nageleefd tijdens de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins. Er was geen sprake van belangenconflicten. De betrokken procedure werd derhalve geacht volledig onafhankelijk te zijn verlopen door de relevante wetenschappelijke deskundigen.

De Ombudsman concludeert dat er geen sprake was van wanbeheer door het EMA bij de behandeling van de verwijzingsprocedure voor HPV- vaccins.

Achtergrond van de klacht

1. De klacht, ingediend door drie onderzoekers, een arts en een lid van het Europees Parlement, betreft de behandeling door het Europees Medisch Agentschap van de zogenaamde verwijzingsprocedure voor **vaccins tegen humaan papillomavirus (HPV)** [1] .

2. HPV-vaccins voorkomen infecties met de meest voorkomende soorten HPV, die met name **baarmoederhalskanker** kunnen veroorzaken. Baarmoederhalskanker is de vierde meest voorkomende kanker bij vrouwen wereldwijd, met ongeveer een kwart miljoen sterfgevallen per jaar [2] . Alleen al in de Europese Unie worden jaarlijks 34,000 vrouwen gediagnosticeerd met baarmoederhalskanker en 13,000 Europese vrouwen sterven er jaarlijks aan [3] .

3. Tot op heden hebben gegevens uit klinische proeven en post-marketings surveillance op verschillende continenten aangetoond dat HPV-vaccins veilig zijn [4] . Sinds de eerste vergunning voor een HPV-vaccin in 2006 zijn wereldwijd meer dan 270 miljoen doses HPV-vaccins verdeeld. Een evaluatie uit 2017 door het Global Advisory Committee on Vaccine Safety van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) [5] (GACVS), dat een groep van onafhankelijke deskundigen is, identificeerde geen bijwerkingen van de vaccins behalve flauwvallen, een veel voorkomende angst- of stressgerelateerde reactie op de injectie, en zeer zeldzame gevallen (ongeveer 1,7 gevallen per miljoen doses) van anafylaxie (de technische naam voor een ernstige allergische reactie). Over het algemeen beschouwt GACVS HPV-vaccins als „*zeer veilig*” [6] .

4. Aangezien de WHO HPV-vaccins als veilig en doeltreffend beschouwt, beveelt zij aan dat HPV-vaccins worden opgenomen in nationale immunisatieprogramma's [7] . De EU-lidstaten hebben deze aanbeveling opgevolgd [8] . Volgens de GACVS zijn de voordelen van deze programma's al duidelijk: Verschillende landen die HPV-vaccins hebben geïntroduceerd, hebben een daling van 50 % gemeld van de snelheid van baarmoederhalsprecancervix precancerous laesies bij jongere vrouwen. Daarentegen nam het sterftecijfer van baarmoederhalskanker in andere landen, waar HPV-vaccinatie niet proactief wordt aanbevolen, toe [9] .



5. In de EU ligt de verantwoordelijkheid voor de toelating van en het veiligheidstoezicht op HPV-vaccins bij het **Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)**. Binnen het EMA is het **Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC)** [10] belast met het toezicht op de veiligheid van geneesmiddelen die al op de markt zijn. De leden van het PRAC zijn nationale deskundigen die zijn aangewezen door de EU-lidstaten, alsmede door IJsland en Noorwegen. Het PRAC omvat ook onafhankelijke wetenschappelijke deskundigen en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties en beroepen in de gezondheidszorg, die allemaal door de Europese Commissie zijn aangewezen [11]. De namen van alle PRAC-leden worden openbaar gemaakt door het EMA. De belangenverklaringen van alle PRAC-leden worden ook openbaar gemaakt door het EMA.

6. De EU heeft een systeem ingevoerd dat toezicht houdt op de veiligheid van geneesmiddelen tijdens het gebruik ervan in de praktijk (activiteiten op dit gebied worden „**geneesmiddelenbewaking**” [12] genoemd). Een cruciaal onderdeel van deze inspanningen bestaat uit het beheren en analyseren van informatie over vermoedelijke **bijwerkingen** van geneesmiddelen. In de EU wordt informatie over dergelijke reacties verzameld in de EudraVigilance-databank [13].

7. De regels voor de werkzaamheden van het EMA omvatten een aantal zogenaamde „**doorverwijzingsprocedures**”, **procedures** die worden gebruikt om de veiligheids- of baten-risicoverhouding van een geneesmiddel na de toelating ervan te waarborgen [14]. Tijdens een dergelijke procedure zijn de wetenschappelijke comités van het EMA belast met het uitvoeren van een wetenschappelijke beoordeling van de aan de orde gestelde kwestie. Verwijzingen naar het EMA kunnen worden geactiveerd door de Commissie, elke EU-lidstaat of door het bedrijf dat een geneesmiddel in de handel brengt.

8. Wat HPV-vaccins betreft, is de verwijzingsprocedure gebruikt om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen de vaccins en twee syndromen, bekend als **complex regionaal pijnsyndroom (CRPS)**, een chronische pijnandoening die de ledematen beïnvloedt) en **posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS)**, een aandoening waarbij de hartslag toeneemt na zitten of opstaan, wat symptomen veroorzaakt zoals duizeligheid en flauwvallen, evenals hoofdpijn, pijn op de borst en zwakte). Beide syndromen komen voor in de algemene bevolking, ongeacht vaccinatie, en kunnen overlappen met andere aandoeningen, waardoor de diagnose moeilijk is, zowel bij de algemene populatie als bij gevaccineerde personen [15]. De verwijzingsprocedure is in juli 2015 door de Commissie ingeleid op verzoek van Denemarken [16]. De Commissie heeft het EMA verzocht advies uit te brengen over de vraag of er aanwijzingen waren voor een oorzakelijk verband tussen HPV-vaccinatie en CRPS en/of POTS en, zo ja, of wijzigingen in de productinformatie noodzakelijk waren [17].

9. Na de start van de verwijzingsprocedure heeft het PRAC het Britse PRAC-lid voorgedragen als PRAC- **rapporteur**. Het PRAC heeft ook het Zweedse PRAC-lid en het Belgische PRAC- **lid voorgedragen als corapporteurs** [18]. Deze drie PRAC-leden namen het voortouw in de wetenschappelijke beoordeling. Het PRAC heeft ook een lijst opgesteld met vragen die moeten worden beantwoord door de bedrijven die de vaccins in de handel brengen (die worden aangeduid als houders van een vergunning voor het in de handel brengen of houders van een



vergunning voor het in de handel brengen). Deze vragen werden later gepubliceerd [19] . De antwoorden van de vergunninghouders werden vervolgens gedeeld met elk PRAC-lid, samen met de (co-)rapporteurs beoordeling van de antwoorden en van andere beschikbare gegevens, bijvoorbeeld van EudraVigilance.

10. Tijdens zijn evaluatie heeft het PRAC ook de wetenschappelijke adviesgroep inzake vaccins (SAG-V) [20] geraadpleegd, bestaande uit onafhankelijke vaccindeskundigen, die advies heeft verstrekt aan het PRAC over een aantal vragen. De SAG-V-bijeenkomst waarin HPV-vaccins werden besproken, omvatte ook deskundigen op het gebied van de onderzochte syndromen, neurologie, cardiologie en farmacoepidemiologie. Het advies van de SAG-V aan het PRAC werd later openbaar gemaakt als onderdeel van het eindbeoordelingsverslag [21] .

11. In november 2015 concludeerde het PRAC dat het bewijsmateriaal geen steun vormde voor de vaststelling dat HPV-vaccins CRPS of POTS veroorzaken . Uit het onderzoek bleek **geen bewijs** dat de algemene percentages van deze syndromen bij gevaccineerde meisjes verschillen van de verwachte percentages van deze syndromen in deze leeftijdsgroepen, zelfs als rekening wordt gehouden met mogelijke onderrapportage. Het PRAC was daarom van mening dat er geen reden was om de manier waarop de vaccins werden gebruikt of de huidige productinformatie te wijzigen. PRAC verklaarde ook dat de voordelen van HPV-vaccins opwegen tegen eventuele risico's. Het beoordelingsverslag van het PRAC van 40 pagina's werd vervolgens openbaar gemaakt [22] .

12. De conclusies van het PRAC worden gedeeld door andere overheidsinstanties. In 2017 bevestigde de GACVS van de WHO haar bevinding van 2016 [23] dat er geen aanwijzingen waren voor een oorzakelijk verband tussen HPV-vaccin en CRPS of POTS [24] . In de Verenigde Staten heeft monitoring door de Centers for Disease Control and Prevention geen veiligheidsproblemen ontdekt in verband met CRPS of POTS na HPV-vaccinatie [25] .

13. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA [26], de voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik bevoegde commissie bestaande uit deskundigen op hoog niveau die door elke EU-lidstaat zijn aangewezen [27], stemde unaniem in met de aanbeveling van het PRAC. Bijgevolg concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van HPV-vaccins gunstig bleef en heeft het aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen te handhaven [28] .

14. In januari 2016 heeft de Commissie besluiten gegeven tot handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen van HPV-vaccins [29] .

15. In mei 2016 hebben de klagers contact opgenomen met het EMA over de behandeling van deze verwijzingsprocedure. Zij vroegen het EMA ook om aanverwante documenten. Het EMA heeft de klagers geantwoord en hen toegang verleend tot de gevraagde documenten (notulen van de SAG-V-vergadering).

16. Klagers dienden in oktober 2016 een klacht in bij de Ombudsman.



Het onderzoek

17. De Ombudsman heeft een onderzoek naar de klacht geopend. Het standpunt van de klagers is dat:

- 1) het PRAC van het EMA heeft fouten gemaakt tijdens de behandeling van de verwijzingsprocedure;
- 2) De verwijzingsprocedure was niet voldoende transparant en open;
- 3) De behandeling van belangenconflicten in verband met de verwijzingsprocedure was ontoereikend.

18. De Ombudsman heeft voor het eerst een ontmoeting gehad met het EMA om de zorgen van klagers te verduidelijken. Vervolgens heeft de Ombudsman het EMA verzocht een aantal vragen te beantwoorden op basis van de argumenten van klagers. De Ombudsman ontving ook de opmerkingen van de klagers over het antwoord van het EMA. Ten slotte heeft de Ombudsman het EMA verzocht haar de niet-bewerkte versies te geven van alle interne verslagen die tijdens de verwijzingsprocedure zijn opgesteld. In het besluit van de Ombudsman wordt rekening gehouden met al het bovenstaande plus de uitgebreide documentatie die beschikbaar is gesteld.

Beoordeling door de Ombudsman van de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins

19. De klacht en haar analyse zijn noodzakelijkerwijs gedetailleerd en complex. Dit besluit geeft daarom een overzicht van de belangrijkste bevindingen, terwijl een gedetailleerde beoordeling van de argumenten van de klagers in de **bijlage is opgenomen** .

Over de beoordeling van het PRAC

20. Klager heeft een aantal bedenkingen naar voren gebracht met betrekking tot de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins. In de verwijzingsprocedure werd PRAC verzocht een wetenschappelijke beoordeling uit te voeren, namelijk om te beoordelen of er aanwijzingen waren voor een oorzakelijk verband tussen HPV-vaccinatie en de syndromen CRPS en POTS [30] .

21. Het Bureau van de Europese Ombudsman is geen wetenschappelijk orgaan. De Ombudsman behandelt klachten over *administratieve* activiteiten en het valt niet onder haar mandaat [31] om de verdiensten van wetenschappelijke evaluaties door gespecialiseerde wetenschappelijke instanties te onderzoeken.



22. De Ombudsman kan echter trachten te beoordelen of wetenschappelijke instanties zoals het EMA over de **nodige procedurele waarborgen beschikken om ervoor te zorgen dat het wetenschappelijke advies dat zij ontvangen zo volledig mogelijk en onafhankelijk is, en of deze waarborgen in een bepaalde procedure naar behoren zijn toegepast** [32] .

23. Wat de procedure betreft, merkt de Ombudsman op dat de leden van het PRAC hun besluit over de verwijzingsprocedure hebben genomen op basis van uitgebreide gegevens. Die gegevens zijn verstrekt door de bedrijven die HPV-vaccins op de markt brengen, maar ook uit andere bronnen, waaronder de eigen databank van het EMA over bijwerkingen, lidstaten en uit indieningen door patiëntengroepen. De (co-)rapporteurs, de PRAC-leden die het voortouw namen bij de wetenschappelijke beoordeling, evalueerden al die gegevens, die vervolgens werden gedeeld met alle leden van het PRAC. Vervolgens konden alle PRAC-leden opmerkingen maken over alle beschikbare gegevens en de conclusies van de (co-)rapporteurs. Eventuele opmerkingen van de leden van het PRAC worden behandeld door de (co-)rapporteurs.

24. De leden van het PRAC hebben aan het begin van de procedure verschillende standpunten naar voren gebracht. Na de evaluatie van al het bewijsmateriaal en na de gedachtewisseling in het PRAC en overleg met een groep onafhankelijke deskundigen, **verklaarde elk lid van het PRAC echter dat de vaccins de twee onderzochte syndromen, CRPS en POTS, niet veroorzaken** .

25. Aangezien elk lid van het PRAC het eens was met de conclusie dat de vaccins de twee onderzochte syndromen niet veroorzaken, moet de Ombudsman daarom van mening zijn dat elk PRAC-lid van mening was dat eventuele aanvankelijke zorgen adequaat waren aangepakt. De bevindingen van PRAC werden vervolgens goedgekeurd door het CHMP, het hoogste comité van het EMA voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Als voorzorgsmaatregel en in overeenstemming met de praktijk van veel geneesmiddelen, adviseerde PRAC dat de veiligheid van HPV-vaccins zorgvuldig moet worden gecontroleerd.

26. De klagers betwisten voornamelijk het wetenschappelijke werk van het PRAC. Zij zijn het niet eens met de wetenschappelijke bevindingen van het PRAC, die gebaseerd waren op de beschikbare gegevens. Zij stellen ook vraagtekens bij de wetenschappelijke geschiktheid van de methode die wordt toegepast om die gegevens te identificeren. Zoals reeds uiteengezet, is de Ombudsman niet in staat een standpunt in te nemen over wetenschappelijke vraagstukken. Zij merkt echter op dat de deskundige leden van het PRAC consensus hebben bereikt over hun conclusies. Het standpunt van het PRAC werd bevestigd door het CHMP, opnieuw een comité dat ook bestond uit gekwalificeerde deskundigen.

27. In het licht van het bovenstaande constateert de Ombudsman geen wanbeheer met betrekking tot de wijze waarop het PRAC zijn werkzaamheden heeft uitgevoerd.

28. De Ombudsman erkent de inherente moeilijkheden bij het communiceren van een zeer complexe wetenschappelijke procedure, zoals de verwijzing van een geneesmiddel. Zij stelt daarom voor dat het EMA manieren vindt om gedetailleerder uit te leggen — bijvoorbeeld door



meer informatie online te publiceren — hoe zijn wetenschappelijke comités tot conclusies komen en hoe de verschillen in standpunten die zich tijdens de beoordeling voordoen, worden aangepakt.

Over transparantie en openheid

29. De klagers voerden aan dat de vertrouwelijkheid die het EMA van zijn wetenschappelijke deskundigen verlangt, te restrictief is. De Ombudsman is het ermee eens dat transparantie rond dergelijke discussies het vertrouwen in het werk van het EMA en het EMA vergroot.

30. De Ombudsman stelde daarom voor dat het EMA de situatie zou verbeteren. Het EMA is nu overeengekomen zijn standaard vertrouwelijkheidsverklaringen te herzien, zodat deskundigen onder bepaalde voorwaarden het debat dat in wetenschappelijke comités zoals het PRAC heeft plaatsgevonden, onder bepaalde voorwaarden in het openbaar kunnen bespreken zodra een aangelegenheid is afgerond.

31. De Ombudsman stelde het EMA ook voor om lijsten van alle relevante documenten over specifieke verwijzingsprocedures openbaar te maken. Dit zou het voor burgers gemakkelijker maken om relevante documenten te identificeren en de administratieve lasten voor het EMA te verminderen. Als alternatief zou het EMA andere manieren kunnen overwegen om burgers te helpen bij het identificeren van dergelijke documenten.

32. Ten slotte is de Ombudsman van mening dat het besluit van het EMA om de namen van sommige van zijn personeelsleden te redigeren uit door de klagers gevraagde documenten, in overeenstemming was met de EU-regels inzake gegevensbescherming [33] .

Over vermeende belangenconflicten

33. De klagers hebben een aantal bezorgdheid geuit over de praktijken van het EMA inzake belangenconflicten met betrekking tot zijn wetenschappelijke deskundigen, zoals die welke betrokken zijn bij de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins.

34. De wetenschappelijke deskundigen van het EMA zijn onderworpen aan het beleid van het EMA inzake de behandeling van concurrerende belangen van leden en deskundigen van wetenschappelijke comités [34] . In het kader hiervan houdt het EMA een openbare databank bij van alle deskundigen die als lid van de wetenschappelijke comités, werkgroepen en andere groepen van het EMA optreden of die anderszins wetenschappelijke expertise leveren [35] . Deze databank bevat de belangenverklaringen van de deskundigen. Elk jaar ondertekenen de deskundigen de verklaring, zodat het EMA kan controleren of zij geen financiële of andere belangen hebben in de farmaceutische industrie die hun onpartijdigheid kunnen aantasten.

35. Een van de zorgen van klagers was dat zij in de databank de verklaringen van twee deskundigen die bij de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins waren betrokken, niet konden



vinden.

36. De Ombudsman heeft het EMA verzocht de ontbrekende verklaringen te verstrekken, hetgeen het deed. Deze verklaringen toonden geen belangen aan die hun onafhankelijkheid in gevaar hadden kunnen brengen en hun deelname aan de procedure werd derhalve als legitiem beschouwd. Het EMA legde uit dat deze verklaringen niet in zijn databank waren opgenomen omdat hun oude aangiften waren verlopen en automatisch uit de databank waren verwijderd toen de klagers er toegang toe probeerden te krijgen. De Ombudsman merkt op dat het regelmatig verlengen van belangenverklaringen een goede administratieve praktijk is.

37. De klagers hebben ook hun bezorgdheid geuit over de deelname van bepaalde deskundigen aan de SAG-V, de deskundigengroep die het PRAC heeft geadviseerd. Na het verkrijgen en onderzoeken van de belangenverklaringen van alle betrokken deskundigen concludeert de Ombudsman dat de besluiten betreffende de deelname van deskundigen aan de SAG-V redelijk waren en in overeenstemming waren met het beleid van het EMA inzake belangenconflicten.

Conclusie

Op basis van het onderzoek sluit de Ombudsman deze zaak af met de volgende conclusie [36] :

Er was geen sprake van wanbeheer door het Europees Geneesmiddelenbureau bij de behandeling van de verwijzingsprocedure voor HPV- vaccins.

De klagers en het EMA zullen van dit besluit in kennis worden gesteld .

Suggesties voor verbetering

De Ombudsman stelt voor dat het Europees Geneesmiddelenbureau manieren blijft onderzoeken om het publiek meer in detail uit te leggen hoe zijn wetenschappelijke comités tot wetenschappelijke conclusies komen en hoe de verschillen in standpunten die zich tijdens de beoordeling voordoen, worden aangepakt. Dit kan bijvoorbeeld door meer informatie online te publiceren.

De Ombudsman stelt voor dat het Europees Geneesmiddelenbureau overweegt lijsten openbaar te maken van alle relevante documenten die in het bezit zijn van een specifieke verwijzingsprocedure, of dat het EMA andere manieren overweegt om burgers te helpen bij het identificeren van de documenten die zij wensen te verkrijgen.

Emily O'Reilly Europese Ombudsman

Straatsburg, 16/10/2017



Bijlage — Gedetailleerde beoordeling van de argumenten van klagers

Over de beoordeling van het PRAC

Overzicht van de verwijzingsprocedure

1. De verwijzingsprocedure van het EMA voor HPV-vaccins bestond uit de volgende stappen [37] :

Datum

Procedurele stappen

Juli 2015

De Europese Commissie start de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins [38]

6-9 juli 2015

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA start zijn procedure, benoemt (mede)rapporteurs en neemt een lijst aan van vragen [39] die moeten worden beantwoord door de bedrijven die de HPV-vaccins verkopen (deze bedrijven staan bekend als houders van vergunningen voor het in de handel brengen of houders van een vergunning voor het in de handel brengen) [40]

Augustus 2015

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen dienen hun antwoorden in bij het PRAC

25 september 2015

De voorlopige beoordelingsverslagen van de rapporteur en de twee corapporteurs worden verspreid onder het PRAC en het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA.

5-8 oktober 2015

Het PRAC keurt een lijst van vragen goed voor de deskundigen van de wetenschappelijke adviesgroep inzake vaccins (SAG-V) [41]

21 oktober 2015



Vergadering van de SAG-V

28 oktober 2015

Bijgewerkte (co-)rapporteurs voorlopige beoordelingsrapporten worden verspreid naar het PRAC en het CHMP

3-6 november 2015

Het PRAC neemt bij consensus zijn conclusie dat het beschikbare bewijsmateriaal geen steun biedt voor de vaststelling dat HPV-vaccins CRPS en POTS veroorzaken en beveelt de handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen aan [42] .

16-19 november 2015

Het CHMP is het eens met de bevindingen van het PRAC en neemt bij consensus een advies aan om de vergunningen voor het in de handel brengen van HPV-vaccins te handhaven [43] .

De voorlopige beoordelingsverslagen

2. Zoals uit bovenstaande tabel blijkt, hebben de rapporteur (het Britse PRAC-lid) en de twee corapporteurs (het Zweedse PRAC-lid en het Belgische PRAC-lid) twee rondes van voorlopige beoordelingsverslagen opgesteld in verschillende stadia van de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins. De klagers voerden aan dat afwijkende meningen van de corapporteurs van het PRAC in deze verslagen werden weggelaten uit het definitieve, openbaar beschikbare beoordelingsverslag van het PRAC [44] .

3. In de eerste voorlopige beoordelingsverslagen van september 2015 hebben de corapporteurs en de rapporteur, elk verantwoordelijk voor verschillende HPV-vaccins en de laatste ook verantwoordelijk voor de algemene beoordeling, voornamelijk de antwoorden van de houders van vergunningen voor het in de handel brengen (VHB's) op de vragen van het PRAC geanalyseerd en uitvoerig beoordeeld. Het verslag van de rapporteur bevat ook een samenvatting van de verslagen van de corapporteurs en een beoordeling van de voorlopige conclusies van de corapporteurs. Alle drie de voorlopige beoordelingsverslagen werden vervolgens ter beschikking gesteld van alle PRAC-leden, die werden uitgenodigd om opmerkingen te maken.

4. Het EMA verklaarde dat de adviezen in de voorlopige beoordelingsverslagen „werk in uitvoering” vormden en dat deze adviezen konden en hebben veranderd als gevolg van de beraadslagingen en besprekingen tussen de PRAC-leden. Volgens het EMA worden alle adviezen en standpunten in de desbetreffende commissie besproken en worden kwesties opgelost tijdens de plenaire commissiebesprekingen of in overleg met andere deskundigen. Het EMA verklaarde dat voorlopige conclusies van de (co-)rapporteurs „het PRAC geenszins binden



aan zijn definitieve conclusies, waarin rekening wordt gehouden met de standpunten van alle PRAC-leden, de tijdens de procedure vastgestelde onzekerheden en antwoorden op wetenschappelijke vragen van het PRAC ". In dit geval heeft bijvoorbeeld een van de corapporteurs bepaalde standpunten heroverwogen naar aanleiding van opmerkingen van de lidstaten en de input van de SAG-V-deskundigen.

5. Het EMA zei dat elk PRAC-lid (met inbegrip van eventuele corapporteurs) dat aan het einde van de procedure nog steeds een voorbehoud heeft, deze bezorgdheid kan uiten door tegen de meerderheid van de commissie te stemmen en een afwijkend standpunt te formuleren. De redenen voor eventuele afwijkende standpunten worden vervolgens ter beschikking van het publiek gesteld als onderdeel van de documentatie over de uitkomst van de procedure [45] .

6. De Ombudsman merkt op dat alle leden van het PRAC de voorlopige beoordelingsverslagen van de (co-)rapporteurs hebben ontvangen en de mogelijkheid hebben gehad opmerkingen te maken over eventuele daarin geformuleerde standpunten en deze te bespreken. Hoewel bepaalde leden in de **loop** van de procedure afwijkende meningen hebben geuit, zijn zij uiteraard van mening dat hun adviezen aan **het einde van de procedure** correct zijn behandeld. Dit blijkt uit het feit dat **alle PRAC-leden, met inbegrip van beide corapporteurs, het eens zijn met de definitieve aanbeveling van het PRAC** [46] . Anders dan de klagers beweren, werd geen van de corapporteurs, noch enig ander PRAC-lid, door het PRAC „overweegd”.

Publicatie van de voorlopige beoordelingsverslagen

7. De klagers voerden aan dat het definitieve, openbaar beschikbare beoordelingsverslag niet overeenkwam met de standpunten van de corapporteurs in hun voorlopige beoordelingsverslagen. Deze rapporten, die tijdens een procedure verschillende wijzigingen kunnen ondergaan, worden niet proactief openbaar gemaakt.

8. De Ombudsman heeft het EMA verzocht te overwegen meer informatie over zijn beoordelingen beschikbaar te stellen, onder meer over de wijze waarop tijdens het proces geuite uiteenlopende standpunten worden behandeld.

9. Het EMA antwoordde dat meningsverschillen openbaar worden gemaakt als bijlage bij het eindverslag als die verschillen blijven bestaan tot de goedkeuring van het eindverslag (zie bijvoorbeeld voetnoot 45). Indien deze voorlopige standpunten aan het einde van de procedure echter niet worden gehandhaafd, zou de bekendmaking van dergelijke informatie tot verwarring kunnen leiden over de uiteindelijke conclusies.

10. Niettemin heeft het EMA verklaard dat elk verzoek om toegang van het publiek tot documenten met voorlopige standpunten, zoals de voorlopige beoordelingsverslagen van de (co-)rapporteurs, wordt behandeld overeenkomstig de regels inzake toegang tot documenten [47] . Zo kan iedereen die geïnteresseerd is in het voorbereidende werk dat aan de definitieve aanbevelingen voorafgaat, een verzoek om toegang van het publiek tot die documenten



indienen. Met betrekking tot de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins werd bijvoorbeeld het voorlopige beoordelingsverslag van een van de corapporteurs naar aanleiding van een dergelijk verzoek vrijgegeven (met slechts beperkte redactionele verwerking van gegevens, bijvoorbeeld de persoonsgegevens van patiënten).

11. De Ombudsman acht de uitleg van het EMA op dit punt in het algemeen redelijk. Het is belangrijk dat het EMA de aandacht van het publiek richt op de overeengekomen bevindingen van zijn wetenschappelijke comités. Als een of meer deskundigen het niet eens zijn met deze bevindingen, moeten hun standpunten, zoals gebruikelijk, openbaar worden gemaakt. Alle leden van het PRAC waren het echter eens met het eindrapport over HPV-vaccins en er waren dus geen meningsverschillen aan het einde van de procedure.

12. De Ombudsman is zich er echter van bewust dat het werk van de wetenschappelijke comités van het EMA zeer complex is en mogelijk moeilijk te communiceren is met geïnteresseerde burgers. **Hoewel de Ombudsman ingenomen is met de inspanningen van het EMA om dit werk uit te leggen [48] , stelt zij voor dat het EMA blijft zoeken naar manieren om nog gedetailleerder uit te leggen, bijvoorbeeld door meer informatie online te publiceren, hoe zijn wetenschappelijke comités werken om tot wetenschappelijke conclusies te komen en hoe de verschillen in standpunten die zich tijdens de beoordeling voordoen, worden aangepakt .**

Het „bijgewerkte beoordelingsverslag”

13. De klagers hebben het EMA verzocht een aantal verklaringen in een van de voorlopige beoordelingsverslagen toe te lichten. Dit verslag, dat na een verzoek om toegang tot documenten openbaar is gemaakt, is opgesteld door een van de corapporteurs en is een update van het verslag van die corapporteur van 25 september 2015. De klagers voerden aan dat uit de verklaringen in dit verslag blijkt dat de kritiek van die corapporteur later eenvoudigweg door het PRAC werd afgewezen.

14. Om het argument van de klagers te beoordelen, heeft de Ombudsman het EMA verzocht haar te voorzien van **onbewerkte versies van alle voorlopige beoordelingsverslagen die tijdens de verwijzingsprocedure over HPV-vaccins** zijn opgesteld. Zoals in het bovenstaande overzicht is uiteengezet, hebben alle drie (co-)rapporteurs hun voorlopige beoordelingsverslagen eind oktober 2015 bijgewerkt, rekening houdend met aanvullende informatie die sinds de eerste versie is verzameld. Deze bijgewerkte verslagen bevatten onder meer opmerkingen van andere leden van het PRAC en de beoordeling van deze opmerkingen door de (co-)rapporteurs.

15. De Ombudsman merkt op dat de verklaringen waarnaar de klagers verwijzen in feite opmerkingen waren van een PRAC-lid van een lidstaat en geen opmerkingen van de corapporteur. Klagers lijken deze verklaringen te vergissen als (vermeend afgewezen) kritiek van de corapporteur.



16. Uit het voorlopige verslag in kwestie blijkt dat de opmerkingen van dit PRAC-lid van de lidstaat door de corapporteur zijn beoordeeld en dat de corapporteur uitlegt hoe deze opmerkingen worden aangepakt. Evenzo bevatten de bijgewerkte voorlopige beoordelingsverslagen van de rapporteur en de andere corapporteur ook analyses van de opmerkingen van de lidstaten.

17. **De Ombudsman ziet niets ongewoons in dit proces, dat het normale verloop van het wetenschappelijke discours weerspiegelt, waar vragen worden gesteld en vervolgens worden behandeld.** Het feit dat er binnen het PRAC een open, gedetailleerde en robuuste gedachtewisseling plaatsvindt, is inderdaad geruststellend. Bovendien moet het zo zijn geweest dat alle leden van de lidstaten over het PRAC van mening waren dat hun opmerkingen naar behoren waren behandeld en in aanmerking waren genomen, aangezien er onder alle leden consensus was over de definitieve aanbevelingen van het PRAC.

Op consensus gebaseerde besluitvorming

18. De klagers stellen voor dat wetenschappelijke comités die bij consensus tot besluiten willen komen, zoals het PRAC, het risico lopen om bevooroordeeld te worden. De klagers baseren deze bewering op hun standpunt dat dergelijke comités vaak één of twee dominante personen met sterke standpunten hebben.

19. De Ombudsman merkt op dat het **streven naar** wetenschappelijke consensus in het PRAC uitdrukkelijk is voorzien in de wet [49] .

20. Bovendien gebruiken wetenschappelijke organen bij de WHO [50] en in de Verenigde Staten [51] op consensus gebaseerde besluitvorming. De klagers beweren dat mensen in een dergelijk systeem waarschijnlijk geen meningsverschil met de meerderheid zullen uiten. De Ombudsman is het daar niet mee eens. De plicht om **naar consensus te streven** , met de beste inspanningen, betekent niet dat er een consensus moet worden gevonden. Het is juridisch mogelijk dat het PRAC tot een standpunt komt zonder een consensus te bereiken, aangezien de wet bepaalt dat „indien een dergelijke consensus niet kan worden bereikt, het advies [van het PRAC] bestaat uit de positie van de meerderheid van de leden en uiteenlopende standpunten, met de redenen waarop zij zijn gebaseerd ” [52] . Er zijn inderdaad voorbeelden van PRAC-besluiten met meerderheid en niet bij consensus [53] . De Ombudsman concludeert dan ook dat wanneer het PRAC besluit een besluit bij consensus vast te stellen, zonder dat er uiteenlopende standpunten zijn geuit, zoals met betrekking tot de HPV-vaccins, dit komt omdat de leden van het PRAC, na onderling overleg en beraadslaging, tot een gemeenschappelijk standpunt over de voor hen liggende kwesties zijn gekomen.

21. Klagers beweren ook dat leden van de SAG-V, die door het PRAC werd gevraagd om input over een aantal vragen, onder druk werden gezet om een bepaald standpunt in te nemen.

22. De Ombudsman heeft geen bewijs gezien van druk op enig lid van de SAG-V. De Ombudsman merkt ook op dat, net als bij het PRAC, de leden van SAG-V geen consensus



hoeven te bereiken. De SAG-V kan een standpunt vaststellen op basis van een meerderheid van stemmen indien er geen consensus kan worden bereikt [54] . Daarom concludeert de Ombudsman dat als leden van SAG-V een mening wilden geven die verschilde van de standpunten van zijn collega's, zij dat vrij konden doen.

Door de producenten van de vaccins verstrekte informatie

23. De klagers stelden ook vraagtekens bij de door het PRAC toegepaste methode. Zij voerden aan dat de informatie die door de producenten van de vaccins (de houders van de vergunning voor het in de handel brengen) werd verstrekt, niet door het PRAC werd onderzocht en onafhankelijk werd beoordeeld. Volgens de klagers aanvaardde het PRAC eenvoudigweg de van de vergunninghouders ontvangen gegevens tegen nominale waarde.

24. De Ombudsman vroeg het EMA of de onbewerkte gegevens, analyses en toelichtingen over de toegepaste methodologie, met inbegrip van die welke afkomstig zijn van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, beschikbaar zijn gesteld aan alle leden van het PRAC.

25. Het EMA legde uit dat de houders van de vergunning voor het in de handel brengen wettelijk verplicht waren om aan de regulerende instanties **alle beschikbare gegevens** te verstrekken die zij in hun bezit hadden en dat er mechanismen waren om ervoor te zorgen dat hieraan werd voldaan. Het EMA heeft ook bevestigd dat **alle in het kader van de verwijzingsprocedure ingediende documentatie** , ook van houders van de vergunninghouders, in overeenstemming met de standaardpraktijk ter beschikking is gesteld van alle PRAC-leden, voornamelijk via een speciaal elektronisch portaal dat beschikbaar is op de website van het EMA [55] .

26. De Ombudsman merkt ook op dat de voorlopige beoordelingsverslagen van de rapporteur en corapporteurs in feite een gedetailleerde beoordeling van de door de vergunninghouders verstrekte informatie bevatten. De (co-)rapporteurs beoordeelden onder meer de methode die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen werd toegepast bij het verzamelen van informatie. De rapporteur beoordeelt ook de beoordelingen van de corapporteurs. Zoals hierboven uiteengezet, werden de gegevens en de beoordelingen van de (co-)rapporteurs vervolgens verstrekt aan **alle** leden van het PRAC, die daar opmerkingen over konden indienen als zij dat wensten — wat sommigen van hen deden. Het is dus niet juist dat de door de vergunninghouders verstrekte gegevens „op nominale waarde” werden aanvaard. Integendeel, het werd rigoureus onderzocht.

27. Uit de beschikbare documentatie blijkt ook duidelijk dat PRAC niet uitsluitend op informatie van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen berustte. Tijdens de beoordeling hebben de (mede)rapporteurs ook rekening gehouden met de input van de SAG-V-deskundigen [56] , de opmerkingen van de lidstaten, de resultaten van literatuuronderzoeken door het EMA, gegevens die door het EMA zijn geëxtraheerd uit zijn EudraVigilance-databank over bijwerkingen [57] , aanvullende wetenschappelijke studies [58]



en opmerkingen van artsen en patiëntengroepen [59] . Met name heeft het PRAC uitvoerig een verslag beoordeeld dat is ingediend door Denemarken, de lidstaat die de Commissie heeft verzocht de verwijzingsprocedure in te leiden [60] . De Ombudsman is derhalve van mening dat het PRAC naar behoren rekening heeft gehouden met **alle** beschikbare informatie.

28. Alle PRAC-leden waren duidelijk van mening dat de informatie die uit alle bovengenoemde bronnen werd verkregen, voldoende uitgebreid en gedetailleerd was om hen in staat te stellen een standpunt in te nemen over de voor hem liggende kwesties. Ter ondersteuning van deze conclusie merkt de Ombudsman op dat het PRAC het recht had om uit welke bron dan ook aanvullende gegevens op te vragen. Zij achtte het niet nodig om dit te doen. Daarnaast merkt de Ombudsman op dat de leden van het PRAC tegen de definitieve aanbevelingen hadden kunnen stemmen als zij van mening waren dat de beschikbare gegevens ontoereikend waren om de wetenschappelijke conclusies van het PRAC te onderbouwen. Alle leden van het PRAC steunden echter de definitieve aanbevelingen.

29. Aangezien de klagers het niet eens zijn met de wetenschappelijke conclusies op basis van de verkregen gegevens of met de wetenschappelijke geschiktheid van de methode die wordt toegepast om relevante gegevens te identificeren, merkt de Ombudsman op dat het niet aan de Ombudsman is om een standpunt in te nemen over wetenschappelijke kwesties.

Analyses van ongewenste voorvallen

30. De klagers voerden aan dat bepaalde gevallen van vermoedelijke POTS, die in de veiligheidsdatabank van het bedrijf werden geïdentificeerd, door een van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen „overruled” werden en werden geoordeeld dat zij niet of slechts gedeeltelijk aan de diagnostische criteria voor het syndroom voldeden. De klagers vroegen zich af hoe de vergunninghouder een diagnose kon afwijzen zonder toegang te hebben tot de medische rapporten of tot de patiënten.

31. De Ombudsman merkt op dat de indiening door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen bij het PRAC beknopte analyses omvatte van **elk geïdentificeerd geval** , dat wil zeggen **ook** van die gevallen die volgens de houder van de vergunning voor het in de handel brengen niet aan de criteria voor POTS voldeden. Deze samenvatting bevatte onder meer het zaaknummer, de beoordeling door de vergunninghouder van de vraag of aan de verschillende criteria van het syndroom was voldaan en de opmerkingen van de vergunninghouder over elk individueel geval. Verder heeft het EMA verklaard dat de beschrijvingen van alle gemelde gevallen door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn opgenomen in de relevante documentatie en dus ter beschikking zijn gesteld van de (co-)rapporteurs en alle andere PRAC-leden.

32. De Ombudsman merkt op dat de voorlopige beoordelingsverslagen van de (co-)rapporteurs aantonen dat de (co-)rapporteurs zowel de *methoden* voor het opsporen van zaken als de *classificatie* van gevallen hebben beoordeeld en ermee eens zijn dat zij voldoen aan de criteria voor POTS, gedeeltelijk aan deze criteria voldeden of niet POTS zijn. Deze beoordeling werd



vervolgens gedeeld met alle PRAC-leden.

33. Uit de voorlopige beoordelingsverslagen blijkt ook dat de aanpak van gevallen die geacht worden niet aan de criteria te voldoen, door de PRAC-leden is besproken naar aanleiding van opmerkingen van een lidstaat. Uiteindelijk concludeerde het PRAC in zijn eindbeoordelingsverslag over deze vergunninghouder: „Er wordt *opgemerkt dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geen conservatieve analyse heeft opgenomen om alle gevallen van POTS op te nemen, met inbegrip van gevallen die niet aan de diagnostische criteria voldoen, maar dat deze benadering geen toegevoegde waarde zou hebben en eenvoudigweg gevallen zou hebben opgenomen die waarschijnlijk geen POTS zullen zijn. Bovendien zou het aantal verwachte gevallen niet zo relevant zijn geweest voor dergelijke analyses*” [61] .

34. Het PRAC heeft dus duidelijk rekening gehouden met zowel de aanpak van deze zaken als de vraag of ze in zijn analyse moeten worden opgenomen, maar heeft er op wetenschappelijke gronden tegen beslist. Uit een consensus over het eindverslag blijkt opnieuw dat **alle PRAC-leden** tevreden waren met deze aanpak. De Ombudsman kan dat wetenschappelijke oordeel niet in twijfel trekken.

Zoek strategieën voor niet-gediagnosticeerde bijwerkingen

35. De klagers verklaarden het niet eens te zijn met de zoekstrategieën die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen worden gebruikt om mogelijke gevallen van niet-gediagnosticeerde CRPS en POTS te identificeren op basis van een zoektocht naar verschillende combinaties van symptomen voor elk syndroom.

36. In hun antwoord op het PRAC moesten de houders van de handelsvergunning de algoritmen uitleggen die werden gebruikt om dergelijke gevallen te identificeren door te zoeken naar combinaties van tekenen en symptomen die vaak voorkomen in CRPS of POTS [62] . De algoritmen werden vervolgens geëvalueerd in de voorlopige beoordelingsverslagen van de rapporteur en de corapporteurs, en werden gedeeld met alle PRAC-leden. Er zijn geen bezwaren naar voren gebracht.

37. Hoewel de Ombudsman geen standpunt kan innemen over de vraag of de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen gebruikte zoektermen wetenschappelijk geschikt zijn, merkt zij op dat de leden van het PRAC volledig op de hoogte waren van de manier waarop de houders van de vergunning voor het in de handel brengen zoektermen gebruikten en dat geen PRAC-lid van mening was dat de zoektermen ongepast waren.

„Waargenomen versus verwachte analyse”

38. De klagers bekritiseerden ook het gebruik door PRAC van een zogenaamde „observed versus expected” (O/E) analyse. Voor deze analyse werd het aantal bijwerkingen waarvan werd



vastgesteld dat zij aan de criteria van de onderzochte syndromen voldeden of gedeeltelijk voldeden, vergeleken met het aantal gevallen dat naar verwachting van nature in de doelpopulatie zou hebben plaatsgevonden [63] . De klagers voerden aan dat analyses op basis van „verwachte incidentie” onbetrouwbaar waren.

39. De Ombudsman merkt op dat uit de beschikbare documentatie blijkt dat het PRAC volledig op de hoogte was van de technische beperkingen van de beschikbare gegevens, een feit dat door de (co-)rapporteurs in hun respectieve voorlopige beoordelingsverslagen uitdrukkelijk is besproken en door andere lidstaten is becommentarieerd. Volgens het eindrapport van het PRAC kunnen „*geobserveerde versus verwachte analyses (O/E) de causaliteit niet bepalen, maar ze zijn nuttig bij signaalvalidatie* [dat wil zeggen, het proces van evaluatie van gegevens die een mogelijk oorzakelijk verband tussen een geneesmiddel en een bijwerking kunnen suggereren] *en, bij gebrek aan robuuste epidemiologische gegevens, bij voorlopige signaalevaluatie*” [64] .

40. Het PRAC lichtte ook de maatregelen toe die zijn genomen om deze beperkingen aan te pakken: „ *Gezien onzekerheden rond het „waargenomen” aantal gevallen, de mate van diagnostische zekerheid, de mate van blootstelling aan vaccins en de achtergrondincidentiepercentages, worden gevoeligheidsanalyses meestal toegepast in statistische analyses rond veronderstelde niveaus van onderrapportage, het aantal „bevestigde” en „niet-bevestigde” gevallen (met gebruikmaking van verschillende categorieën diagnostische zekerheid, naargelang van het geval), aantal toegediende personen of vaccindoses en betrouwbaarheidsintervallen van incidentiepercentages* [65] (cursivering van mij).

41. Om bijvoorbeeld rekening te houden met mogelijke onderrapportage omvatte de analyse van de O/E scenario's waarbij werd uitgegaan van een rapportagepercentage van slechts 1 % (wat betekent dat in dit scenario wordt aangenomen dat de geïdentificeerde gevallen slechts een honderdste van het werkelijke aantal gevallen vertegenwoordigen) [66] .

42. Het PRAC heeft de SAG-V-deskundigen ook verzocht commentaar te geven op de beschikbare informatie. De deskundigen antwoordden dat „ *De O/E-analyse die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen in het kader van de verwijzing is uitgevoerd en door de rapporteurs grondig is beoordeeld, zo robuust lijkt als mogelijk, gezien de moeilijkheden met het soort verzamelde gegevens en de gemaakte veronderstellingen. [...] [1] t werd opgemerkt dat de O/E-analyses betrekking hadden op een reeks scenario's [...] en dat de meest plausibele scenario's geen overschrijding van POTS- of CRPS-gevallen lieten zien boven het achtergrondpercentage gezien de situatie in individuele landen [...]*” [67] .

43. Uiteindelijk stelde het PRAC, met **volledige kennis van zaken en rekening houdend met de beperkingen van dergelijke analyses** , dat in de O/E-analyses de percentages van CRPS/POTS bij gevaccineerde meisjes consistent waren met de verwachte percentages in deze leeftijdsgroepen, rekening houdend met een breed scala aan scenario's met betrekking tot onderrapportage en rapporten die niet volledig voldeden aan de diagnostische criteria voor de syndromen [68] . De Ombudsman is niet van mening over de wetenschappelijke aspecten van deze kwestie, maar merkt op dat het PRAC volledig op de hoogte was van en open was over de



beperkingen van de O/E-analyse en uitlegde over de maatregelen die zijn genomen om deze beperkingen aan te pakken. Uiteindelijk waren alle deskundigen het eens over de conclusies die uit de beschikbare gegevens zijn getrokken.

Pooling van placebo's

44. De klagers waren het ook niet eens met de methode die werd toegepast om het aantal mogelijke gevallen van CRPS en POTS te vergelijken tussen de groep die tijdens klinische proeven HPV-vaccins ontving met de groep die placebo's ontving. De houders van de vergunning voor het in de handel brengen hadden de resultaten van meerdere afgeronde onderzoeken samengevoegd, waarbij verschillende soorten placebo's waren gebruikt. De klagers betogen dat de keuze van ten minste enkele van deze placebo's problematisch kan zijn geweest.

45. Het EMA legde uit dat de bundeling, ondanks de verschillende placebo's, passend werd geacht, aangezien de gegevens **alleen** werden gebruikt om informatie te verzamelen **over het totale** aantal gevallen van POTS en CRPS om het mogelijke bestaan van een veiligheidssignaal in verband met HPV-vaccins op te sporen. In feite was het aantal vermoedelijke gevallen van CRPS/POTS onder de klinische onderzoeksgegevens zo laag dat de bundeling van placebogroepen niet relevant was voor de wetenschappelijke beoordeling. Voor een van de vaccins werden helemaal geen gevallen van CRPS of POTS vastgesteld, noch in de groep die het HPV-vaccin ontving, noch in de groep die placebo's ontving [69]. Wat de andere groep vaccins betreft, werden slechts drie meldingen van CRPS (één in *Gardasil 9*, één in *Gardasil / Silgard* en 1 in placebo) en twee gevallen die duiden op POTS (twee in *Gardasil 9* en geen in *Gardasil / Silgard* of placebo) geïdentificeerd onder de ongeveer 60,000 deelnemers aan de studie. De (co-)rapporteurs analyseerden elk van de geïdentificeerde suggestieve gevallen, ongeacht of een geval betrekking had op de HPV-vaccingroep of de placebogroep [70]. Die beoordeling werd opnieuw gedeeld met alle PRAC-leden. Over het algemeen merkte PRAC op dat de incidentie van beide syndromen zeer laag was, zowel in de gevaccineerde groep als in de placebogroepen.

46. De Ombudsman merkt op dat het PRAC, in tegenstelling tot wat de klagers beweren, het aantal mogelijke gevallen van CRPS en POTS niet heeft vergeleken tussen de groep die HPV-vaccins ontving met de groep die (verschillende soorten) placebo's ontving. Het zeer geringe aantal mogelijke gevallen zou geen relevante vergelijking mogelijk hebben gemaakt. Het PRAC vergeleek daarom het aantal mogelijke gevallen in beide groepen met de geschatte incidentie van POTS en CRPS in de algemene niet-gevaccineerde populatie (zie ook de paragrafen 38-43 met betrekking tot de O/E-analyse). Het PRAC concludeerde dat de lage incidentie van gevallen tijdens klinische proeven in feite overeenkwam met de geschatte incidentie van dergelijke aandoeningen bij de algemene niet-gevaccineerde populatie.

47. De klagers stellen ook vraagtekens bij de wetenschappelijke geschiktheid van het gebruik van bepaalde soorten placebo's tijdens de klinische proeven met HPV-vaccins. De Ombudsman kan geen standpunt innemen over dit vraagstuk van de wetenschap.



Behoeftte aan meer onderzoek

48. De Ombudsman heeft het EMA verzocht te bevestigen dat het nieuwe bewijsmateriaal voortdurend zal evalueren en dat het voortdurend zal onderzoeken of er in de toekomst om meer specifiek onderzoek naar HPV-vaccins moet worden gevraagd.

49. In reactie daarop heeft het EMA uitleg gegeven over zijn inspanningen om gegevens over geneesmiddelenbewaking te monitoren en te analyseren [71] . Het EMA beschreef ook de verplichtingen die aan de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van HPV-vaccins werden opgelegd, evenals de aanbevelingen van het PRAC na de verwijzingsprocedure. Op basis van de EU-wetgeving inzake geneesmiddelenbewaking [72] verplicht het EMA de houders van de vergunning voor het in de handel brengen om risicobeheerssystemen in te voeren en de in de risicobeheersplannen beschreven activiteiten uit te voeren [73] . Voorts heeft het PRAC in het eindbeoordelingsverslag aanbevolen dat „de veiligheid van deze vaccins **zorgvuldig moet worden gecontroleerd** . Dit moet de follow-up van CRPS- of POTS-verslagen omvatten om relevante klinische kenmerken te bepalen, mogelijke gevallen van POTS en CRPS te identificeren op basis van brede zoekstrategieën, met inbegrip van resultaatdetails, en om rapportagepercentages te vergelijken met beschikbare informatie over de bekende epidemiologie van POTS en CRPS ” [74] (cursivering van mij).

50. Bovendien was het CHMP bij het uitbrengen van zijn advies over de verwijzingsprocedure van oordeel dat „geobserveerde versus verwachte” analyse verder moet worden uitgevoerd in [periodieke veiligheidsverslagen, d.w.z. de door de houder van de handelsvergunning opgestelde verslagen waarin de veiligheidservaring met een geneesmiddel op bepaalde tijdstippen na de toelating ervan wordt beschreven], rekening houdend met wijzigingen in de rapportagepercentages ” [75] .

51. Uit de openbaar beschikbare informatie blijkt dat het PRAC heeft overwogen of aanvullende studies van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten worden aangevraagd. Het PRAC heeft SAG-V ook gevraagd de haalbaarheid van dergelijke studies te bespreken [76] . Uiteindelijk concludeerde het PRAC dat het aanvragen van dergelijke studies niet gerechtvaardigd was [77] .

52. De klagers waren het niet eens met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC en voerden aan dat het EMA kon en had moeten concluderen dat meer onderzoek nodig was. De Ombudsman kan geen standpunt innemen over de conclusies die uit de beschikbare gegevens zijn getrokken, maar neemt nota van de toezegging van PRAC en het EMA om de veiligheid van HPV-vaccins voortdurend te monitoren.

Literatuuronderzoek van het EMA

53. De klagers voerden aan dat het EMA zijn literatuuronderzoek naar CRPS en POTS had



verwijderd uit een van het voorlopige beoordelingsrapport van de corapporteur.

54. Het EMA heeft verklaard dat literatuuronderzoeken in beginsel geen vertrouwelijke informatie zijn en dus niet worden bewerkt uit een document dat na een verzoek om toegang van het publiek is vrijgegeven. Het EMA erkende echter dat bij de behandeling van een verzoek om toegang tot het voorlopige beoordelingsrapport de zoekopdrachten onbedoeld waren verwijderd.

55. Naar aanleiding van een daaropvolgend verzoek om toegang van het publiek tot documenten heeft het EMA de klagers zijn literatuuronderzoeken verstrekt. De klagers bekritiseerden het feit dat de zoekstrategieën niet waren opgenomen in het informatiemateriaal dat aan de SAG-V-deskundigen ter beschikking werd gesteld.

56. De Ombudsman heeft kunnen nagaan of de literatuuronderzoeken aan alle PRAC-leden zijn verstrekt, zoals te vinden is in de niet-bewerkte versie van het voorlopige beoordelingsrapport dat haar ter beschikking is gesteld.

57. De literatuuronderzoeken zijn niet opgenomen in het voorlopige beoordelingsrapport dat aan de SAG-V-deskundigen is verstrekt. De Ombudsman merkt echter op dat in wezen alle publicaties die het EMA na zijn literatuuronderzoek heeft geïdentificeerd, zijn opgenomen in de lijst van **referenties** in het voorlopige beoordelingsverslag van de corapporteur en dus beschikbaar waren voor de SAG-V-deskundigen. Bovendien heeft de corapporteur een samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek verstrekt in het voorlopige verslag dat ter beschikking is gesteld van de SAG-V.

58. Het EMA heeft de Ombudsman ook bevestigd dat de SAG-V-deskundigen om literatuuronderzoek hadden kunnen vragen als zij van mening waren dat zij daar behoefte aan hadden en de literatuuronderzoeken zouden hebben ontvangen indien zij daarom hadden verzocht. Het EMA verklaarde dat in het aan de deskundigen verstrekte informatiemateriaal **uitdrukkelijk werd vermeld** dat eventuele aanvullende informatie, zoals de literatuuronderzoeken, op verzoek beschikbaar was voor de deskundigen. Geen enkele SAG-V-deskundige heeft echter verzocht de bevestigingen te ontvangen.

59. De Ombudsman merkt ook op dat het niet ongebruikelijk lijkt dat de SAG-V-deskundigen van deze mogelijkheid geen gebruik zouden hebben gemaakt. In tegenstelling tot het PRAC, dat verantwoordelijk was voor de volledige wetenschappelijke beoordeling, werd de SAG-V-deskundigen door het PRAC gevraagd input te leveren voor een aantal duidelijk omschreven vragen [78]. Aangezien de SAG-V-deskundigen geen aanvullende informatie hebben gevraagd, begrijpt de Ombudsman in dit verband dat zij alle informatie hebben ontvangen die nodig is om deze specifieke vragen te behandelen.

Opstelling van het eindverslag

60. De Ombudsman vroeg het EMA uit te leggen wie de definitieve beoordelingsverslagen van



het PRAC over verwijzingsprocedures, zoals die over HPV-vaccins, opstelt.

61. Het EMA legde uit dat de rapporteur in dit geval, overeenkomstig de standaardprocedure [79] , met de hulp van het EMA-secretariaat het ontwerp van het definitieve PRAC-beoordelingsverslag heeft opgesteld, dat vervolgens door alle leden van het PRAC werd becommentarieerd en goedgekeurd. Het eindverslag is in wezen een consolidering van het verslag van de rapporteur, het schriftelijke advies van de wetenschappelijke adviesgroep en de discussie en conclusies van het PRAC.

PRAC's commentaar op het onderzoek en de gegevens van een onderzoeker en het Uppsala WHO Monitoring Centre

62. De klagers voerden aan dat het eindbeoordelingsverslag van het PRAC „ongepaste” opmerkingen bevatte over het onderzoek dat door een onderzoeker werd uitgevoerd (de onderzoeker in kwestie is een van de klagers). Het PRAC heeft geconcludeerd: „ *Over het algemeen wordt de door [de onderzoeker] gerapporteerde caseserie beschouwd als een zeer geselecteerd monster van patiënten, blijkbaar gekozen om te voldoen aan een vooraf gespecificeerde hypothese van door vaccin geïnduceerd letsel* ” [80] .

63. De klagers bekritiseerden verder hoe het PRAC het werk van de onderzoeker en het WHO Monitoring Centre van Uppsala presenteerde en analyseerde. De klagers betogen dat de aanpak van PRAC onwetenschappelijk was en „cherry-picking” omvatte.

64. Het EMA voerde aan dat niets in de positie van PRAC bedoeld was om te worden opgevat als pejoratief of een beschuldiging van wangedrag.

65. De Ombudsman merkt op dat het verslag van het PRAC een gedetailleerde samenvatting en uitgebreide evaluatie bevat van het werk van de onderzoeker [81] en het Uppsala WHO Monitoring Centre [82] . Het citaat waarnaar de klagers verwijzen, maakt deel uit van de beoordeling van het werk van de onderzoeker op twee pagina's van het PRAC. De beoordeling bevat ook nadere toelichtingen over het standpunt van het PRAC met betrekking tot het onderzoek [83] . Over het algemeen is er niets dat erop wijst dat de opmerking van PRAC meer was dan een deel van zijn wetenschappelijke visie op het onderzoek.

66. De Ombudsman is niet in staat om de wetenschap achter de standpunten van het PRAC over het onderzoek en de gegevens van de onderzoeker en het WHO Monitoring Centre van Uppsala te evalueren. De Ombudsman merkt echter op dat het PRAC in de regel een standpunt moet kunnen innemen over een wetenschapskwestie, ook al gaat het daarbij om het oneens zijn met hypothesen van andere wetenschappers.

Over transparantie en openheid

Vertrouwelijkheidsclausule



67. De klagers maakten bezwaar tegen het feit dat het EMA zijn deskundigen een levenslange geheimhoudingsplicht oplegt.

68. In haar antwoord aan de klagers voerde het EMA aan dat het wettelijk verplicht was dit te doen: deskundigen „ *worden verplicht, zelfs nadat hun taken zijn beëindigd, geen informatie bekend te maken die onder de geheimhoudingsplicht valt* ” [84] . Het EMA verklaarde echter dat „ *de deskundigen die het niet eens zijn met een collegiaal besluit, hun meningsverschil in het openbaar kunnen bespreken, mits zij duidelijk maken dat de geuite standpunten hun eigen en niet het standpunt van het comité zijn en dat zij geen commercieel vertrouwelijke informatie openbaar maken*”.

69. De klagers voerden aan dat de formulering van de standaard vertrouwelijkheidsclausule van het EMA dit niet lijkt te ondersteunen.

70. De Ombudsman erkende het argument van klagers en stelde het EMA voor om zijn standaard vertrouwelijkheidsclausule voor deskundigen (het „Vertrouwelijkheidsverbintenismodel”) zodanig aan te passen dat het beter aansluit bij het standpunt van het EMA in zijn antwoord aan de klagers. Het EMA verklaarde dat het daartoe een herzieningsproces van het template heeft ingeleid, dat momenteel aan de gang was.

71. De Ombudsman concludeert dat het EMA bezig is dit punt aan te pakken en verzoekt het EMA haar te informeren over het resultaat van dit proces.

Toegang tot documenten

72. In antwoord op een verzoek om toegang van het publiek tot documenten heeft het EMA klagers de notulen van de SAG-V-vergadering over HPV-vaccins verstrekt. De klagers voerden echter aan dat als het EMA „ *echt open en transparant wilde zijn, het een lijst zou hebben verstrekt van **alle beschikbare documenten** in het HPV-vaccindossier, naast zijn officiële 40 pagina's tellende verslag op zijn website* ” (cursivering van mij).

73. De Ombudsman merkt op dat het EMA reeds een aanzienlijk aantal documenten met betrekking tot zijn procedures publiceert [85] . Wat de verwijzingsprocedure voor HPV-vaccins betreft, omvatte dit de kennisgeving van de Commissie waarmee de procedure werd gestart, de lijst met vragen aan de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, het tijdschema voor de procedure, het eindbeoordelingsverslag en de notulen van de vergadering van het PRAC en het CHMP waar de verwijzing werd besproken en de definitieve conclusies [86] .

74. Tijdens het onderzoek stelde de Ombudsman niettemin voor dat het EMA overweegt lijsten van alle relevante documenten die in het bezit zijn van een specifieke verwijzingsprocedure openbaar te maken. Dit zou burgers in staat stellen specifieke verzoeken om toegang van het publiek in te dienen indien zij een document wensen te verkrijgen. Daardoor zouden zowel de



aanvrager als het EMA minder tijd moeten besteden aan onnodig brede verzoeken.

75. Helaas heeft het EMA deze suggesties niet behandeld in zijn antwoord aan de Ombudsman. **De Ombudsman herhaalt dus haar suggestie in haar besluit tot afsluiting van haar onderzoek. Als alternatief stelt de Ombudsman voor dat het EMA andere manieren overweegt om burgers te helpen bij het identificeren van de documenten die zij wensen te verkrijgen. Het EMA kan** bijvoorbeeld duidelijk stellen dat burgers die meer informatie nodig hebben voordat zij een verzoek om toegang van het publiek tot documenten indienen, dergelijke informatie kunnen verkrijgen door eerst een verzoek om informatie in te dienen dat onmiddellijk zal worden behandeld.

Gevraagde vergadernotulen

76. Zoals vermeld in punt 15 van de achtergrond, verzochten de klagers om toegang van het publiek tot de notulen van de SAG-V, de deskundigengroep die tijdens de verwijzingsprocedure door het PRAC is geraadpleegd. Het EMA heeft klagers een kopie van deze notulen verstrekt. Klagers waren het echter niet eens met het besluit van het EMA om de namen van bepaalde personeelsleden uit het gevraagde document te schrappen.

77. De Ombudsman merkt op dat de bewerkte informatie alleen betrekking heeft op de namen van het ondersteunend personeel van het EMA (EMA heeft de namen van de PRAC-rapporteurs/beoordelaars en van zijn hoger personeel vermeld in deze notulen bekendgemaakt). Het EMA heeft uitdrukkelijk verklaard dat het geen namen van wetenschappelijke deskundigen en van EMA-personeel met leidinggevende en officiële functies zou redigeren.

78. De Ombudsman is van mening dat het niet nodig is om persoonsgegevens bekend te maken van personeelsleden die secretariële ondersteuning verlenen. Het besluit om deze namen te redigeren, maar niet de namen van andere relevante personen, was dus passend.

Over vermeende belangenconflicten

Beschikbaarheid van belangenverklaringen op de website van het EMA

79. De klagers uitten hun bezorgdheid over het ontbreken van de belangenverklaringen van twee SAG-V-leden in de onlinedatabank van deskundigen van het EMA [87] . De Ombudsman heeft het EMA verzocht haar kopieën van deze twee verklaringen te verstrekken.

80. In antwoord daarop heeft het EMA de twee verklaringen verstrekt, die de Ombudsman aan de klagers heeft toegezonden. Het EMA legde ook uit waarom deze verklaringen niet in zijn databank waren opgenomen. De redenen waren louter administratief (de betrokken aangiften waren vervallen en uit de databank verwijderd toen de klagers toegang probeerden te krijgen). De twee deskundigen in vragen verklaarden geen belangen en hun volledige deelname aan de werkzaamheden van de SAG-V was dus legitiem.



81. Het EMA heeft dit aspect van de klacht dus opgelost.

De beoordeling van belangenconflicten door de wetenschappelijke deskundigen van SAG-V

82. Klagers bekritiseerden de beoordeling van mogelijke belangenconflicten van de deskundigen van het EMA. Afgezien van kritiek op het algemene beleid van het EMA inzake belangenconflicten, hebben zij ook vraagtekens geplaatst bij de specifieke beoordeling van bepaalde SAG-V-deskundigen [88] die vóór de vergadering van de groep over HPV-vaccins had plaatsgevonden. Klagers waren het niet eens met het besluit om bepaalde deskundigen uit te sluiten, maar andere niet.

83. Ten eerste merkt de Ombudsman op dat het beleid van het EMA inzake de behandeling van concurrerende belangen van de leden en deskundigen van wetenschappelijke comités sindsdien is bijgewerkt [89] .

84. Ten tweede heeft de Ombudsman de door de klagers genoemde zaken zorgvuldig beoordeeld. De Ombudsman merkt het volgende op: Elke SAG-V-deskundige die aan het EMA had verklaard dat hij of zij actuele financiële belangen had (bijvoorbeeld aandelen) in een farmaceutisch bedrijf, en elke deskundige die andere belangen had verklaard die specifiek verband hielden met HPV-vaccins (bijvoorbeeld voormalig adviesbureau of huidig onderzoek naar HPV-vaccins), mocht niet deelnemen aan de definitieve conclusies en stemmingen van de SAG-V-vergadering over HPV-vaccins. Dit was in overeenstemming met het belangenconflictenbeleid van het EMA op dat moment [90] , en de Ombudsman is het ermee eens dat het passend was om dergelijke deskundigen niet toe te staan deel te nemen.

85. De voorzitter van de SAG-V had in zijn algemeen beschikbare belangenverklaring verklaard dat hij voor sommige van de houders van HPV-vaccins eerder onderzoek had verricht naar **andere vaccins dan HPV-vaccins** . De deskundige heeft geen relevante actuele belangen opgegeven, noch financieel noch anderszins. De Ombudsman merkt op dat het beleid van het EMA inzake belangenconflicten het mogelijk maakt dat een dergelijke deskundige volledig aan een vergadering deelneemt. Er is geen bewijs dat het eerdere onderzoek van de deskundige enige vorm van afhankelijkheid van de producenten van HPV-vaccins heeft aangetoond. Er is ook geen bewijs dat het onderzoek dat voor die bedrijven werd uitgevoerd, enige link had met het onderwerp waarover het gaat, namelijk de veiligheid van het HPV-vaccin.

86. De klagers nemen ook punten aan met openbare verklaringen van de voorzitter van de SAG-V in de weken voor de vergadering over HPV-vaccins. Volgens de klagers ging de verklaring over „ *de vele levens die [HPV-vaccins] hebben gered en [de deskundige] zei dat er geen bewijs was van veiligheidsproblemen* ”. De klagers betogen dat dit wijst op een vooringenomenheid van deze deskundige.

87. De Ombudsman merkt op dat het niet ongebruikelijk is dat een deskundige die betrokken is



bij een wetenschappelijke beoordeling publiekelijk advies uitbrengt over wetenschappelijke onderwerpen die kunnen worden besproken. Dergelijke verklaringen impliceren niet dat een persoon *bevooroordeeld* is of dat de standpunten die hij in de wetenschappelijke comités inneemt, niet alleen op objectieve overwegingen zijn gebaseerd. De verklaringen weerspiegelen gewoon het feit dat de deskundigen werken op het relevante gebied van de wetenschap en hebben wetenschappelijke opvattingen over dat gebied van de wetenschap ontwikkeld.

88. Bovendien lijkt de verklaring van de deskundige vast te staan tussen de gespecialiseerde overheidsinstanties, zoals duidelijk blijkt uit de paragrafen 3-4 van de achtergrond, waarin de meest recente evaluatie door de GACVS, het comité van onafhankelijke deskundigen van de WHO, wordt geschetst. Ten slotte heeft de deskundige weliswaar deelgenomen aan de SAG-V-vergadering, maar deze groep heeft slechts advies gegeven over een aantal specifieke, vooraf bepaalde vragen. De aanbeveling over HPV-vaccins — dat de vaccins geen CRPS of POTS veroorzaken — werd ingenomen door PRAC en het CHMP, niet door de SAG-V.

[1] Verkocht onder de namen *Cervarix*, *Gardasil* / *Silgard* en *Gardasil 9*.

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

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

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

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

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

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

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

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

[10]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp
[Link]

[11]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/PRAC/people_listing_000112.jsp&mid=WC0b01ac00
[Link]

[12]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b00



[Link]

[13] Bepaalde gegevens van EudraVigilance zijn openbaar beschikbaar op:

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

[14]

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

[Link]

[15]

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

[Link]

[16] Overeenkomstig artikel 20 van verordening 726/2004 (verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees

Geneesmiddelenbureau (PB 2004, L 136, blz. 1), geconsolideerde versie beschikbaar op:

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

[Link]).

[17]

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

[Link]

[18]

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

[Link]

[19]

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

[Link]

[20]

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

[Link]

[21] Pagina's 32-36 van het eindbeoordelingsverslag, beschikbaar op:

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

[Link]

[22]

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

[Link]



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

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

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

[26] Het CHMP is verantwoordelijk voor: het uitvoeren van de eerste beoordeling van EU-brede aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen; het beoordelen van wijzigingen of uitbreidingen van een bestaande vergunning voor het in de handel brengen; en rekening houdend met de aanbevelingen van het PRAC over de veiligheid van geneesmiddelen op de markt (

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

[27]

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

[28]

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

[29] Beschikbaar op:

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

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

[30]

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

[31] Artikel 228, lid 1, VWEU: „Een door het Europees Parlement gekozen Europese Ombudsman is bevoegd klachten te ontvangen van iedere burger van de Unie of van een natuurlijke of rechtspersoon met verblijfplaats of statutaire zetel in een lidstaat **over gevallen van wanbeheer** bij de activiteiten van de instellingen, organen en instanties van de Unie, met uitzondering van het Hof van Justitie van de Europese Unie dat optreedt in zijn gerechtelijke rol. Hij of zij onderzoekt deze klachten en brengt daarover verslag uit " (cursivering van mij).

[32] Zie het besluit in zaak 1375/2016/JAS over de behandeling door de Europese Commissie van bezorgdheid met betrekking tot de verlenging van de goedkeuring van het herbicideningrediënt glyfosaat, punt 18, beschikbaar op:

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



[33] Verordening (EG) nr. 45/2001 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2000 betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens door de instellingen en organen van de Gemeenschap en betreffende het vrije verkeer van die gegevens (PB 2001, L 8, blz. 1), beschikbaar op:
<http://data.europa.eu/eli/reg/2001/45/oj> [Link]

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

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

[36] Informatie over de herzieningsprocedure is te vinden op de website van de Ombudsman:
<http://www.ombudsman.europa.eu/en/resources/otherdocument.faces/en/70669/html.bookmark>
[Link]

[37] Zie ook „Tabel voor de procedure”, beschikbaar op:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Procedure_starte
[Link]

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

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

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

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

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

[43]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/12/WC500199231.pdf
[Link]



[44] Beschikbaar op:

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

[45] Zie bijvoorbeeld beoordelingsrapport cyproteronacetaat/ethinylestradiol (2 mg/0,055 mg) bevattende geneesmiddelen, blz. 38-39, beschikbaar op:

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

[46] Zie blz. 14 van de notulen van de plenaire vergadering van het PRAC van november 2015, beschikbaar op:

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

[47] Meer informatie over het stelsel van toegang van het EMA tot documenten is beschikbaar op:

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

[48] Zie bijvoorbeeld:

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

[49] Artikel 61 bis van verordening nr. 726/2004 betreffende het PRAC verwijst naar artikel 61, lid 7, dat luidt: „ *Bij de voorbereiding van het advies stelt elk comité alles in het werk om een wetenschappelijke consensus te bereiken. Indien een dergelijke consensus niet kan worden bereikt, bestaat het advies uit het standpunt van de meerderheid van de leden en de uiteenlopende standpunten, met de redenen waarop zij zijn gebaseerd* .

[50] Besluiten of aanbevelingen van de GACVS worden in de regel bij consensus genomen (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/working_mechanisms/en/ [Link]). Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) van de WHO streeft naar een consensusevaluatie (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/currenta6work0706.php> [Link]).

De Drug Safety Oversight Board van de Food and Drug Administration formuleert zijn aanbevelingen door consensus of stemming (

<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPol>
[Link]).

[52] Artikel 61, lid 7, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

[53] Zie bijvoorbeeld bladzijde 10 van de notulen van de PRAC-vergadering van 13-16 mei 2013 (

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf
[Link]) en het beoordelingsrapport cyproteroneacetaat/ethinylestradiol (2 mg/0,055 mg)



bevattende geneesmiddelen, blz. 38-39 (beschikbaar op:

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

[Link]). In dat geval werden de standpunten van het PRAC-lid dat een afwijkende mening uitsprak ten opzichte van de meerderheid in detail uiteengezet in het beoordelingsverslag van het PRAC.

[54]

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

[Link]

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

[56] Zie blz. 32-36 van het eindbeoordelingsverslag.

[57] Zie bladzijde 31 van het eindbeoordelingsverslag.

[58] Zie blz. 30-31 van het eindbeoordelingsverslag.

[59] Zie ook bladzijde 32 van het eindbeoordelingsverslag.

[60] Het eindbeoordelingsverslag bevat op de bladzijden 21-30 een gedetailleerde samenvatting en analyse van de inhoud van dit verslag.

[61] Pagina 17 van het eindbeoordelingsverslag.

[62] Zie vraag 1 van de lijst van vragen, beschikbaar op:

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

[Link]

[63] Zie ook bladzijden 12-13 van het eindbeoordelingsverslag.

[64] Pagina 13 van het eindbeoordelingsverslag.

[65] Pagina 13 van het eindbeoordelingsverslag.

[66] Zie bijvoorbeeld bladzijde 16 van het eindbeoordelingsverslag.

[67] Pagina's 34-35 van het eindbeoordelingsverslag.

[68] Zie bladzijde 39 van het eindbeoordelingsverslag.

[69] Pagina 13 van het eindbeoordelingsverslag.

[70] Zie ook bladzijde 15 van het eindbeoordelingsverslag.



[71] Zie ook

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

[72] Artikel 21, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

[73] Zie bijlage II bij het Europees openbaar beoordelingsrapport voor *Cervarix*

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC5000246
) en *Gardasil* (hierna : „European [Link]Public Assessment Report for Cervarix” ([Link]

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC5000246

[74] Pagina 39 van het eindbeoordelingsverslag.

[75]

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

[76] Pagina 36 van het eindbeoordelingsverslag.

[77] Pagina 37 van het eindbeoordelingsverslag.

[78] Zie blz. 32-36 van het eindbeoordelingsverslag.

[79] Artikel 6, lid 2, van het reglement van orde van het PRAC, beschikbaar op:

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

[80] Pagina 24 van het eindbeoordelingsverslag.

[81] Pagina's 21-24 van het eindbeoordelingsverslag.

[82] Pagina's 26-29 van het eindbeoordelingsverslag.

[83] Pagina 23 van het eindbeoordelingsverslag: „ *Het is duidelijk uit het eerste document dat patiënten werden uitgesloten als ze niet voldoen aan een vooraf gedefinieerde hypothese van door vaccin geïnduceerde ziekte (symptomen voorafgaand aan de vaccinatie, aanvang meer dan 2 maanden na vaccinatie, onbekende aanvangstijd of als andere oorzaken kunnen worden gevonden). Patiënten werden opgenomen in de derde paper op basis van vrijwillige antwoorden op een vragenlijst. De consistentie in symptoomprofiel in de hele caseserie wordt benadrukt in de papers. Het is echter onduidelijk of de interviewer om de afwezigheid of aanwezigheid van specifieke symptomen heeft gevraagd, hoewel de presentatie van de resultaten suggereert dat dit het geval was. Als dat zo is, dan is het misschien niet verwonderlijk dat zo'n geselecteerde caseserie die retrospectief op deze manier wordt geïnterviewd, deze symptoomkenmerken zou opleveren .*



[84] Artikel 76 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

[85] Een overzicht van de gepubliceerde documenten is beschikbaar op:

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

[86] Zie het *overzicht van de verwijzingsprocedure* .

[87] Beschikbaar op:

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

[88] De SAG-V-leden, deskundigen geselecteerd op basis van hun specifieke expertise, worden benoemd door het CHMP (zie artikel 16 van het reglement van orde van het CHMP, beschikbaar op:

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

[89] Het nieuwe beleid is beschikbaar op:

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

Beleid van het Europees Geneesmiddelenbureau voor de behandeling van belangenverklaringen van leden en deskundigen van wetenschappelijke comités, EMA/626261/2014, Corr. 1.