

Tilsvaret til P.C. Gøtzsche

HPV-vaksiner er trygge å bruke

I 2015 foretok European Medicines Agency (EMA) en detaljert gjennomgang av all tilgjengelig vitenskapelig litteratur, og konkluderte at denne gir ingen støtte til en årsakssammenheng mellom HPV-vaksiner og utvikling av to syndromer, komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) og posturalt ortostatisk takykardi-syndrom (POTS). Ett år senere og etter en offentlig utveksling av brev med Nordic Cochrane Centre, fastholder EMA sin faglige vurdering og konklusjon.

Livmorhalskreft tar livet av 20 000 mennesker i Europa hvert år, og vaksiner mot humant papillomavirus (HPV) forventes å forebygge mange av disse dødsfallene, i tillegg til andre kreftformer og tilstander som forårsakes av HPV. Evidensen for at HPV-vaksiner er trygge og effektive er overveldende. Nylig utgitt forskning som så på 58 studier i ni land fra 2007 til februar 2016, viste en nær 90 % reduksjon i HPV-infeksjon, anogenitale vorter og lesjoner på livmorhalsen i landene med de høyeste vaksinasjonsratene (1). Likevel ser vi at unge jenter og gutter, deres foreldre og helsearbeidere velger å avstå fra potensielt livreddende vaksinasjon, og at vaksinasjonsfrekvensen synker i enkelte europeiske land.

European Medicines Agency er et vitenskapelig organ som arbeider for å beskytte folkehelsen til beste for pasienter i Europa. Som en offentlig instans er vi åpne og ønsker vitenskapelig debatt velkommen. Vi erkjenner at uavhengige analyser til tider utfordrer våre vitenskapelige standpunkter, men slik er vitenskapen, og dette er ikke noe vi er redde for. Tvert imot, vi er glade for en debatt som er basert på solid forskning, slik at vi sammen kan løse problemer som påvirker trygg og effektiv bruk av medisiner. Våre beslutninger blir tatt på grunnlag av den best mulige evidens som foreligger på beslutningstidspunktet. Vi overvåker kontinuerlig sikkerheten ved disse vaksinene, slik vi gjør med alle andre medisiner i Europa, og dersom ny evidens for mulige bivirkninger skulle bli tilgjengelig i fremtiden, vil vi revurdere vår innstilling tilsvarende. Vi nærer imidlertid økende bekymring over uberettigede forsøk og personangrep som tar sikte på å svekke tilliten til vår institusjons integritet og de personene som representerer den, til fortrengsel for vitenskapelig diskurs. Disse angrepene er ikke basert på faglige hensyn.

I sin gjennomgang av litteraturen rundt rapporter om komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) og posturalt ortostatisk takykardi-syndrom (POTS) hos unge kvinner som har fått HPV-vaksiner, så EMA på publisert forskning, data fra kliniske forsøk og rapporter om mistanke om bivirkninger fra pasienter og helsearbeidere, og vi så også på data innsendt av medlemslandene. Vi rådførte oss med ledende nevrologer,

kardiologer og andre eksperter på feltet, og vi lyttet til detaljert informasjon mottatt fra en rekke pasientgrupper som fremhevet den virkningen disse syndromene kan ha for pasienter og familier. Som nevnt i våre brev til Nordic Cochrane Centre (2), ble all litteratur gransket på en saklig, vitenskapelig og objektiv måte. All evidens fremlagt av eksperter ble vurdert på samme måte, inkludert publikasjoner fra Dr. Louise Brinth og medarbeidere, den danske Sundhedsstyrelsen og Uppsala Monitoring Centre. Spesielt er at publikasjonene fra Brinth og medarbeidere presenterer case-serier – det vil si en studie som rapporterer om data fra en gruppe av forsøkspersoner uten en populasjon for sammenligning. Mangelen på en kontrollgruppe er en sentral begrensning ved slike studier. Selv om casestudier kan generere ideer for videre studier, kan de ikke brukes til å trekke pålitelige konklusjoner med henblikk på en årsakssammenheng mellom intervensjon og utfall.

En av kildene som ble gjennomgått besto i gjennomførte og kontrollerte forsøk som støttet markedsføringstillatelsen for HPV-vaksiner. Denne analysen tillot en sammenligning av insidensraten blant forsøkspersoner som var vaksinert med HPV og forsøkspersoner vaksinert med kontroll-/sammenligningsvaksine(r). I de fleste av studiene besto placebo av en aluminiumholdig oppløsning eller en annen vaksine. Dette er i tråd med EUs vitenskapelige retningslinjer (3) for fastsettelse av sikkerhetsprofilen til vaksiner før godkjenning, og støttes av årtier lang epidemiologisk evidens for tryggheten ved bruk av aluminium i vaksiner. På basis av vitenskapelige vurderinger gjennomført over flere år av EMA (4) og andre eksperter, slik som Food and Drug Administration (FDA) (5) og WHO (6), gir det vitenskapelige belegget som er tilgjengelig i dag, støtte til at det er trygt å bruke aluminium som hjelpestoff i vaksiner.

Utfallet av EMAs vurdering, som er beskrevet i detalj i den publiserte vurderingsrapporten (7–8), er klart: den generelle forekomsten av disse syndromene hos vaksinerte jenter skilte seg ikke fra den forventede forekomsten i disse aldersgruppene. Det gjaldt selv om vi antok at de fleste tilfellene av syndromet ikke ville bli rapportert i en sammenheng der tillatelse forelå.

Vitenskapelige oversikter fra *European Medicines Agency* er mangefasetterte og bringer sammen vitenskapelige eksperter fra hele Europa for å sikre en omfattende, gjennomslutning og uavhengig vurdering av den tilgjengelige vitenskapelige evidensen. Utfallet av dem er resultatet av en kollektiv tilnærming som er utformet med henblikk på å minimere risikoen for partiskhet. I gjennomgangen av HPV-vaksinene kom organisasjonens fagkomitéer til en enstemmig konklusjon. Det er behov for konfidensialitet i den vitenskapelige prosessen for å sikre at ekspertene ikke skal bli utsatt for press fra selskaper eller deres konkurrenter, fra opinionsgrupper eller media. Når imidlertid beslutningsprosessen er over, oppheves konfidensialiteten dersom informasjonen har blitt offentliggjort og i den utstrekning den har blitt gjort tilgjengelig for offentligheten.

EMA ser svært alvorlig på interessekonflikter. Siden organisasjonen først ble etablert, har den kontinuerlig gjort de relevante retningslinjene mer robuste og effektive. For *European Medicines Agency* er gjennomsiktighet en nøkkel, og alle ekspertenes erklæringer av interesser blir publisert på EMAs nettsider sammen med deres CV-er (9). *European Medicines Agency* gjentar at den har lagt sine retningslinjer korrekt og i full utstrekning til grunn overfor alle eksperter involvert i vurderingen av HPV-vaksinene. Vi vil på det sterkeste tilbakevise alle beskyldninger rettet mot organisasjonens ansatte og eksperter, inkludert direktøren. Disse beskyldningene er ubegrunnede og falske. Nordic Cochrane Centre har faktisk allerede erkjent å ha gjort feil i så hen-seende, og har bedt om unnskyldning for å ha fremsatt dem (10).

European Medicines Agency har lagt de strengeste faglige og reguleringsmessige standarder til grunn for sin gjennomgang av HPV-vaksiner, og står fast på sin faglige vurdering. Vi er ansvarlige overfor Europas borgere og er rede til å drøfte denne gjennomgangen med Den europeiske ombudsmannen, som gjennomfører en granskning av hvorvidt EMA har etablert prosedyrer som sikrer at all relevant evidens har vært tilgjengelig for fagkomiteene og hvorvidt EMA har gitt tilstrekkelig innsyn i hvordan komiteene har kommet frem til sine faglige

konklusjoner. Ombudsmannens presseavdeling kunngjorde i desember at deres medarbeidere ikke hadde oppdaget noen misligheter frem til da. I mellomtiden opprettholder vi fokuset på vårt mål om å trygge folkehelsen.

Noël Wathion

Noël Wathion er visedirektør i European Medicines Agency.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. Clin Infect Dis 2016; 63: 519–27.
- European Medicines Agency (EMA). Response to Nordic Cochrane Centre on safety review of HPV vaccines. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/document_listing/document_listing_000424.jsp&mid=WC0b01ac0580a8ab65#section1 [20.12.2016].
- EMA. Guideline on clinical evaluation of new vaccines, October 2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf [20.12.2016].
- EMA. CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding aluminium hydroxide contained in allergen Products, June 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108657.pdf [20.12.2016].
- Food and Drug Administration, Study Reports Aluminum in Vaccines Poses Extremely Low Risk to Infants. Oppdatert june 2015. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm> [20.12.2016].
- World Health Organization. Statements from the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, October 2008 and June 2012. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/aluminium/statement_112002/en/index.html, http://www.who.int/vaccine_safety/reports/Jun_2012/en/index.html [20.12.2016].
- EMA. Human papillomavirus vaccines Review. Oppdatert januar 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human [20.12.2016].
- EMA. Assessment report on Human papillomavirus (HPV) vaccines. November 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf [20.12.2016].
- EMA. European Experts database. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/experts.jsp&mid=WC0b01ac058043244a [20.12.2016].
- Nordic Cochrane Centre. Follow-up on our complaint to the European Medicines Agency, October 2016. <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ResearchHighlights/Follow-up-of-complaint-to-EMA.pdf> [20.12.2016].

Mottatt 12.12.2016 og godkjent 15.12.2016. Redaktør Ketil Slagstad.

Oversatt fra engelsk.

Publisert først på nett.