

Hvad ved vi om sikkerheden af HPV-vaccinerne?

HPV-vaccinen beskytter mod de almindeligste kræftfremkaldende HPV-typer. Tilbud om gratis vaccination af alle norske piger gælder fra 1. november 2016. Men der er flere uafklarede spørgsmål knyttet til potentielt alvorlige bivirkninger af vaccinen. Det Europæiske Lægemiddelagentur har i sin behandling af dette spørgsmål ikke været sin rolle værdig.

Nogle piger er blevet svært skadet efter de fik en HPV-vaccination, og der er begrundet mistanke om, at mange af disse skader skyldes en autoimmun reaktion (1). Det er derfor vigtigt, at der gennemføres forskning for at finde ud af, om skaderne skyldes HPV-vaccinen, et virus, eller noget helt tredje.

I juli 2015 bad de danske sundhedsmyndigheder Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency, EMA) om at vurdere den forskning, der havde rejst hypotesen om, at HPV-vacciner måske i sjældne tilfælde kunne forårsage alvorlige neurologiske skader (2). Symptomerne ligner dem, der ses ved såkaldte funktionelle lidelser såsom kronisk træthedssyndrom (CFS), og de omfatter postural ortostatisk takykardisyndrom (POTS) og kronisk regionalt smertesyndrom (CRPS) (3). Disse syndromer er vanskelige at diagnosticere, men deres årsager er dårligt forstået, og de er sandsynligvis væsentligt underreporteret, hvilket komplicerer undersøgelser af en årsagssammenhæng.

Det materiale, lægemiddelagenturet fik forelagt, inkluderede hypotesegenererende videnskabelige artikler offentliggjort af ph.d. og læge Louise Brinth og medarbejdere fra Synkopecentret på Frederiksberg Hospital i København (4–6) og en gennemgang af de globale bivirkningsdata foretaget af Uppsala Monitoring Centre (UMC, en WHO-institution) (2).

Den 26. november 2015 udgav lægemiddelagenturet en 40-siders rapport, som giver indtryk af en enstemmig afvisning af de formodede skader (3). Men kun syv måneder tidligere havde lægemiddelagenturet konkluderet, at en årsagssammenhæng mellem Gardasil (en af vaccinerne) og CFS eller POTS hverken kunne be- eller afkræftes (7). Desuden findes der en intern EMA-rapport på 256 sider, som fortæller en ganske anden historie om betydelig uenighed blandt lægemiddelagenturets eksperter (8). Denne rapport, som var forlægget for agenturets officielle rapport, er fortrolig, men er blevet lækket til os.

Vi vurderede, at lægemiddelagenturets håndtering af sagen var præget af alvorlige fejl og forsømmelser, og vi indgav derfor en klage til agenturet over dets håndtering af sagen den 26. maj 2016 (9). Agenturets svar på vor klage var på flere punkter enten forkerte, alvorligt misvisende eller irrelevante for den kritik, vi havde rejst (10). Vi klagede derfor over agenturet til den europæiske

ombudsmand den 10. oktober 2016 (10). Den 8. november svarede ombudsmanden, at hun ville se på vor klage, og jeg giver her et kort resumé af vore vigtigste kritikpunkter.

Dårligt håndværk

Det Europæiske Lægemiddelagentur har ikke levet op til de videnskabelige standarder, der må forventes af et sådant agentur. Der er så meget spin i dets officielle rapport (3), at den kunne have været skrevet af et PR-bureau, og dele af teksten er næsten

«Det Europæiske Lægemiddelagentur har ikke levet op til de videnskabelige standarder, der må forventes af et sådant agentur»

identisk med de vurderinger af HPV-vaccinerne, medicinalfirmaerne selv foretog. Et af agenturets vigtigste argumenter, som forekom ti gange i den officielle rapport (3), var, at der ikke var nogen forskel mellem, hvad der var observeret, og hvad der var forventet med hensyn til alvorlige neurologiske skader. Men da agenturet indrømmede, at denne sammenligning ikke kan bekræfte en årsagssammenhæng på grund af svaghederne ved den slags forskning, så kan agenturet heller ikke konkludere det modsatte; at HPV-vaccinerne ikke er skadelige.

Den videnskabelige tilgang til at finde mulige skader af HPV-vaccinerne var meget kritisabel. Medicinalfirmaernes søgninger i deres egne databaser var groft utilstrækkelige, og lægemiddelagenturet tillod firmaerne at udelukke mange tilfælde diagnosticeret af en dygtig kliniker uden at inspicere de underliggende data (10). Agenturet tillod også, at firmaerne havde udeladt en fjerdedel af vaccineforsøgene i deres analyser, og søgestrategierne for virksomhedernes og agenturets søgninger i den publicerede litteratur var ikke beskrevet (10).

I alle vaccineforsøgene bortset fra et meget lille ét, var den såkaldte placebo ikke en placebo, men indeholdt aluminiumadjuvans, som er neurotoksisk i høje doser (11), eller det var en anden vaccine, fx mod hepatitis,

som potentielt også kunne være neurotoksisk. Det gør det vanskeligt at finde en forskel mellem skader af vaccinen og «placebo», men lægemiddelagenturet undlod at påpege dette grundlæggende problem i sin officielle rapport (3) og tillod producenterne at analysere alle «placebo»-data under ét. Dette er i strid med god videnskabelig praksis i en sådan grad, at vi anser det for at være decideret videnskabeligt uredeligt.

I modsætning til agenturets udtalelser, blev evidensen ikke vurderet på en objektiv og videnskabeligt acceptabel måde (8–10). De oplysninger, vaccineproducenterne fremkom med, blev generelt accepteret, i modsætning til de mere pålidelige og uafhængige publikationer, der forelå i sagen. Agenturets kommentarer om Brinth og medarbejderes forskning var uprofessionelle, nedsættende og misvisende og kom tæt på en anklage om videnskabelig uredelighed, og agenturet afgav også misvisende oplysninger om, at dets videnskabelige bedømmere (co-rapporteurs) ikke var enige med Brinth og medarbejdere om deres bekymringer. Lægemiddelagenturets behandling af de observationer og bekymringer, de danske sundhedsmyndigheder og UMC havde rejst, var heller ikke acceptabel, og blev efterfølgende kritiseret af de danske myndigheder i den interne rapport (8, 10).

Agenturets fortolkninger af de mange traktater, forordninger og regler, som det henviser til, er usammenhængende og illegitime, og er ikke i offentlighedens interesse. Agenturet overstregede fx en række vigtige oplysninger i de dokumenter, det udleverede til borgerne i henhold til retten til aktindsigt, som det hverken var nødvendigt eller legitimt at fjerne. Endvidere er den ekstreme hemmeligholdelse, med krav om livslang fortrolighed, som agenturet pålagde sine eksperter, ikke legitim og ikke i offentlighedens interesse.

Blandede motiver

I modsætning til dets udtalelser blev agenturets politik om interessekonflikter ikke overholdt. Det er ikke korrekt, at ingen af dets eksperter havde økonomiske eller andre interesser, der kunne påvirke deres upartiskhed, og nogle af agenturets eksperter havde undladt at oplyse om sine interessekonflikter. Agenturets administrerende direktør, Guido Rasi, havde ikke oplyst om, at han er opfinder af adskillige patenter. Vi mener, at selv om opfinderen ikke ejer sådanne patenter, bør de deklareres.

Vi afsluttede vor klage til ombudsmanden med at henvise til Silvio Garattini, tidligere italiensk repræsentant i lægemiddelagenturet, der offentliggjorde en artikel i *BMJ* i 2016 med titlen *The European Medicines Agency is still too close to industry: Two decades after its inception, the agency still fails to put patients' interests first* (12).

De meninger, vi har givet udtryk for i vore klager til lægemiddelagenturet og til den europæiske ombudsmand, og vore konklusioner, er vore egne og er baseret på de fakta, vi har lagt frem.

Tak til Margrete Auken, Tom Jefferson, Karsten Juhl Jørgensen og Louise Brinthe, der var medforfattere på klagen til EMA.

Peter C. Gøtzsche
pcg@cochrane.dk

Peter C. Gøtzsche (f. 1949) er specialist i indremedicin og professor dr.med. Han arbejder ved Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet, København.
Forfatter har fyldt ut ICMJE-skemaet og opgiver ingen interessekonflikter.

Referencer

1. Chandler RE, Juhlin K, Fransson J et al. Current Safety Concerns with Human Papillomavirus Vaccine: A Cluster Analysis of Reports in VigiBase®. *Drug Saf* 2016. E-publisert 16.9.2016.
2. Report from the Danish Health and Medicines Authority for consideration by EMA and rapporteurs in relation to the assessment of the safety profile of HPV vaccines. <http://sundhedsstyrelsen.dk/-/media/0A404AD71555435BB311CD59CB63071A.ashx> (15.10.2016).
3. European Medicines Agency. Assessment report. Human papillomavirus (HPV) vaccines. 11 November 2015. 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 (15.10.2016).
4. Brinthe L, Theibel AC, Pors K et al. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 2015; 62: A5064.
5. Brinthe LS, Pors K, Theibel AC et al. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. *Vaccine* 2015; 33: 2602–5.
6. Brinthe L, Pors K, Hoppe AG et al. Is chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis a relevant diagnosis in patients with suspected side effects to human papilloma virus vaccine? *International Journal of Vaccines and Vaccination* 2015; 1: 3.
7. Danish Health and Medicines Authorities. EMA's new assessment of the HPV vaccine: The benefits outweigh the risks. 17 April 2015. <https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/emas-newassessment-of-the-hpv-vaccine-the-benefits-outweigh-the-risks> (15.10.2016).
8. European Medicines Agency. Briefing note to the experts. Confidential. 13 October 2015. EMA/666938/20 15. London: EMA, 2015.
9. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Jefferson T et al. Complaint to the European Medicines Agency (EMA) over maladministration at the EMA. 26 May 2016. <http://nordic.cochrane.org/research-highlights> (15.10.2016).
10. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Jefferson T et al. Complaint to the European ombudsman over maladministration at the European Medicines Agency (EMA) in relation to the safety of the HPV vaccines. 20 Oct 2016. <http://nordic.cochrane.org/research-highlights> (15.10.2016).
11. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem* 2011; 18: 2630–7.
12. Garattini S. The European Medicines Agency is still too close to industry. *BMJ* 2016; 353: i2412.

Mottaget 11.10. 2016 og godkendt 15.10. 2016.
Redaktør: Ketil Slagstad.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Først publiceret på internettet.

Svar fra European Medicines Agency (EMA) på s. 13