

The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias

Lars Jørgensen,¹ Peter C Gøtzsche,¹ Tom Jefferson²

¹ Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet (dept. 7811), Copenhagen, Denmark

² Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

Correspondence to:

Dr Lars Jørgensen, Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet (dept. 7811), Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark ; lj@cochrane.dk

LA REVISIONE DI COCHRANE SUL VACCINO HPV ERA INCOMPLETA ED HA IGNORATO IMPORTANTI EVIDENZE DI ERRORE.

Lars Jorgensen, Peter C Gotzsche, Tom Jefferson.

Risultati chiave

La revisione di Cochrane sul vaccino HPV ha omesso circa la metà degli studi ammissibili;

La revisione è stata influenzata dal riportare distorsioni e da studi distorti;

Gli autori della revisione Cochrane dovrebbero fare ogni sforzo per identificare tutti gli studi e le loro limitazioni.

Nel Maggio 2018, la Cochrane Collaboration ha pubblicato la sua revisione del vaccino HPV[1]. La revisione primariamente valutava l'effetto del vaccino sui precursori del cancro alla cervice. Cochrane ha alti standard per le proprie revisioni [2]; tuttavia ci sono state importanti limitazioni nella revisione del vaccino HPV, che affrontiamo in questo documento.

LA REVISIONE COCHRANE HA OMESSO CIRCA META' DEGLI STUDI AMMISSIBILI.

La revisione di Cochrane ha condotto ricerche su studi fino al Giugno 2017 includendo 26 studi randomizzati con 73428 donne [1].

Nel Gennaio 2018, abbiamo pubblicato un indice dei programmi di studio del vaccino HPV che includeva 206 studi comparativi[3]. A partire da Giugno 2017, circa un terzo dei 206 studi non fu pubblicato e metà degli studi completati riportati su ClinicalTrials.gov non avevano risultati pubblicati. Nonostante avessimo mandato il nostro indice al gruppo di Cochrane che si occupava della revisione, la revisione dice che “quasi tutte le conclusioni degli studi sono state pubblicate in letteratura”. Quando abbiamo applicato i criteri di inclusione della revisione Cochrane ai 206 studi, abbiamo identificato 46 studi completi e ammissibili. Il numero di partecipanti randomizzati poteva essere valutato per 42 dei 46 studi ed era di 121704. Con quasi la metà degli studi e la metà dei partecipanti, le conclusioni degli autori di Cochrane “che il rischio di riportare distorsioni potrebbe essere contenuto” erano inappropriate.

15 dei 20 studi aggiuntivi furono elencati su ClinicalTrials.gov; Gli autori di Cochrane avrebbero quindi dovuto identificare più studi se avessero cercato su ClinicalTrials.gov più approfonditamente e se avessero cercato studi aggiuntivi registrati (noi abbiamo cercato 45 registri di studi)[3].

Gli autori di Cochrane hanno dichiarato che “non sono stati inclusi i vaccini 9-valenti (Gardasil 9) ... dato che gli studi randomizzati... non includevano una serie di prove con gruppo di controllo non-HPV”. Questo non è corretto. Il solo studio placebo di vaccini HPV approvati è uno studio Gardasil 9 (V503-006; NCT01047345) che fu pubblicato nel 2015 [4]. I partecipanti allo studio erano stati preventivamente vaccinati con il tetravalente Gardasil, ma stando al protocollo della revisione Cochrane [5] questo non era un criterio di esclusione. Dato che molte nazioni stanno passando al Gardasil 9 [6], è un peccato che lo studio Gardasil 9 non sia stato incluso nella revisione Cochrane.

GLI STUDI ESCLUSI DALLA REVISIONE COCHRANE USAVANO UN COMPARATORE PLACEBO.

Tutti i 26 studi inclusi nella revisione Cochrane usavano comparatori attivi: adiuvanti (idrossido di alluminio ($Al(OH)_3$) o alluminio idrossifosfato solfato amorfo [AAHS]) o vaccini per epatite.

Gli adiuvanti non sono regolati separatamente dagli antigeni del loro vaccino. In accordo con la FDA, gli adiuvanti sono comparatori non attendibili [7]. Una casa produttrice di vaccino HPV (GlaxoSmithKline che produce Cervarix)

sostiene che il proprio comparatore basato sull'alluminio provoca danni: “una più alta incidenza di mialgia potrebbe essere attribuibile al più alto contenuto di alluminio nel vaccino HPV (450ug $Al(OH)_3$) rispetto al contenuto di alluminio nel HAV (vaccino anti Epatite A) (225 ug $Al(OH)_3$). Il comparatore vaccino per epatite usava ugualmente l'adiuvante a base di alluminio del vaccino HPV.

Gli autori Cochrane erroneamente hanno usato il termine placebo per descrivere i comparatori attivi. Hanno riconosciuto che “la comparazione del rischio di eventi avversi fu compromessa dall'uso di prodotti diversi (adiuvanti e vaccini per epatite) somministrati ai partecipanti del gruppo di controllo”.

Tuttavia questa dichiarazione può facilmente essere trascurata, dato che arriva, nella discussione, dopo 7500 parole riguardanti altri argomenti e sotto il titolo “Potenziali distorsioni nel processo di revisione”. I comparatori attivi non erano una distorsione nel processo di revisione, ma una distorsione nel disegno degli studi sul vaccino HPV. L'uso di comparatori attivi probabilmente ha aumentato il verificarsi di danni nei gruppi di comparazione e quindi ha mascherato i danni causati dal vaccino HPV. E' degno di nota che molte donne furono escluse dallo studio per aver ricevuto gli adiuvanti prima del disegno sperimentale o per aver avuto una storia di disturbi del sistema nervoso o immunitario; ad esempio, nello studio PATRICIA con 18644 donne [9] e nello studio FUTURE II con 12167 donne [10]. Questi criteri di esclusione hanno abbassato la validità esterna degli studi suggerendo che i fabbricanti di vaccini si preoccupavano dei danni causati dagli adiuvanti. I criteri non sono elencati come avvertimenti nel foglietto illustrativo dei vaccini HPV [11-13], ciò avrebbe potuto portare a maggiori danni collegati al vaccino nella pratica clinica piuttosto che negli studi.

GLI STUDI SUL VACCINO HPV INCLUSI HANNO UTILIZZATO RISULTATI SURROGATI COMPOSITI PER IL CANCRO ALLA CERVICE

In linea con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, [14] la revisione di Cochrane si è basata su risultati surrogati compositi: “neoplasia cervicale intraepiteliale di grado 2 e superiore [CIN2+], di grado 3 e superiore [CIN3+] e adenocarcinoma in situ (AIS)”[1]. L'uso di tali risultati è sembrato ragionevole per una valutazione preliminare di benefici del vaccino HPV, ma i

risultati possono essere di difficile interpretazione. Se ci fossero state differenze cliniche significative nella severità delle lesioni cervicali nei due gruppi comparati, potrebbero non essere state evidenti nei risultati compositi CIN2+ E CIN3+. Gli autori di Cochrane non hanno descritto alcun cancro cervicale nei 26 studi, sebbene questo si sia verificato negli studi; ad esempio nel ClinicalTrials.gov per lo studio VIVIANE, sono elencati un caso di “adenocarcinoma della cervice” e un caso di “cancro alla cervice metastatico” occorsi nel gruppo di vaccinati HPV (vedi “Risultati: eventi avversi gravi”)[15]. Inoltre, la relazione tra CIN2+ e il cancro alla cervice non è chiara. La maggior parte di lesioni CIN2 nelle donne di età inferiore a 30 anni regredisce spontaneamente; per tale motivo è stato suggerito per questo gruppo un approccio sorveglianza attiva [16]. I 26 studi della revisione Cochrane includevano prevalentemente donne di età inferiore a 30 anni e utilizzavano frequentemente screening alla cervice (spesso ogni sei mesi), questo non riflette ciò che accade realmente nella pratica quotidiana (spesso lo screening viene effettuato ogni 3/5 anni[6]).

LA REVISIONE COCHRANE HA VALUTATO IN MODO INCOMPLETO EVENTI AVVERSI GRAVI E SISTEMICI.

Gli autori Cochrane dichiarano di aver fatto uno “sforzo particolare” per valutare eventi avversi gravi, di aver eseguito un'analisi di sensibilità che ha fornito loro “fiducia che i dati pubblicati o registrati o presi da siti web siano simili per lo stesso studio” [1]. Questo ci sembra improbabile. Per fare un esempio, la pubblicazione dello studio PATRICIA includeva solo due terzi (1400/2028) dei gravi eventi avversi riportati su ClinicalTrials.gov. Gli autori di Cochrane hanno incluso 701 vs 699 eventi avversi gravi (1400) dalla pubblicazione dello studio PATRICIA (vedi la revisione Cochrane Figura 10, Analisi 7.6.2) e 835 vs 829 eventi avversi gravi dal registro ClinicalTrials.gov (vedi “confronto 7, analisi 6:7.6.2; entrambe le analisi sono state chiamate 7.6.2.). Abbiamo trovato 1046 vs 982 reazioni avverse gravi (2028) quando abbiamo riassunto i dati da ClinicalTrials.gov (vedi “risultati: eventi avversi gravi”)[17].

Gli autori Cochrane hanno concluso con “elevata sicurezza” che il rischio di reazioni avverse gravi era simile nel gruppo del vaccino HPV e nel gruppo di controllo. Comunque, gli autori hanno sbagliato a dichiarare che diversi degli studi inclusi non riportavano reazioni avverse serie per l'intero periodo dello studio. Ad esempio, FUTURE I [18], FUTURE II [10] E FUTURE III [19], che includevano in totale 21441 donne con follow up fino a quattro anni, riportavano gravi reazioni avverse solo nei 14 giorni seguenti alla vaccinazione. Inoltre, gli autori Cochrane non hanno spiegato in cosa consistessero le gravi reazioni avverse o se alcune di essere erano più frequenti nei gruppi di vaccinate per HPV.

Gli autori Cochrane trovarono più morti nel gruppo di vaccinate per HPV che nel gruppo di controllo. Il tasso di mortalità era aumentato significativamente nelle donne di età superiore a 25 anni (rapporto di rischio RR 2.36, Intervallo di confidenza (CI) 95% 1.10 a 5.03; nessun numero assoluto è stato fornito per le analisi di questo sottogruppo, ma il numero totale di morti fu 51 nel gruppo delle vaccinate per HPV e 39 nei gruppi di controllo). Gli autori Cochrane hanno suggerito che fosse un caso dato che non c'era un modello nelle cause di morte o nel tempo trascorso tra somministrazione del vaccino e data del decesso. Comunque, dato che la revisione di Cochrane ha incluso solo studi randomizzati, gli autori non possono escludere che l'incremento potesse essere causato dal

vaccino HPV. Una morte può essere codificata in un modo che non desta sospetti sul vaccino come causa; ad esempio un “trauma cranico” o un “annegamento” possono essere causati da una “sincope” che è un danno riconosciuto [11-13]. A Maggio 2018, il database di farmacovigilanza dell'OMS - VigiBase, gestito dal Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC) - conteneva 499 report di morti collegate alla vaccinazione HPV [20].

Gli autori Cochrane hanno concluso che “eventi sistemici con sintomi lievi generali erano similmente presenti nelle riceventi vaccino e nelle riceventi placebo o partecipanti al gruppo di controllo”. La loro analisi 7.5 mostrava un aumento non significativo degli eventi sistemici: RR1.02 (95% CI 0.98 a 1.07) con un totale di 9137 vs 9054 eventi. Gli autori Cochrane non hanno incluso nell'analisi 7.5 tutti gli studi eleggibili per eventi sistemici; ad esempio lo studio PATRICIA non è stato incluso. Su ClinicalTrials.gov, PATRICIA ha 7129 vs 6557 eventi sistemici elencati sotto “Risultati: Altri Eventi Avversi (Disturbi generali)” che di per sé è un rischio significativamente aumentato: RR 1.09 (95% Ci 1.07 a 1.11) [17].

Gli autori Cochrane “pianificarono la richiesta di dati ai proprietari dei dati, per colmare le lacune con i dati non pubblicati disponibili”, ma “a causa di vincoli di tempo e altre risorse” non furono in grado di farlo. [1] Considerando che sono passati sette anni dalla pubblicazione del protocollo Cochrane nel 2011 [5] alla revisione Cochrane nel 2018 [1], la mancanza di tempo appare come una scusa povera per non aver provato ad ottenere documenti e dati degli studi non pubblicati. Ma ancora più importante, i danni non possono essere valutati in modo affidabile nei documenti pubblicati - specialmente nelle pubblicazioni finanziate dal settore dove anche i danni seri spesso sono omessi [21]. Una ragione potrebbe risiedere nei vincoli di spazio che la maggior parte delle riviste mediche impongono. Un esempio, la pubblicazione per lo studio PATRICIA è lunga 14 pagine [9], mentre il suo corrispondente rapporto di studio clinico, pubblicamente disponibile è più lungo di 7000 pagine [22], anche se è una relazione provvisoria che è stata tagliata. I rapporti di studi clinici sono di solito documenti confidenziali, ma possono essere richiesti dall'EMA e ClinicalStudyDataRequest.com (CSDR).

Nonostante gli esempi menzionati di bias di segnalazione, gli autori Cochrane hanno ritenuto tutti gli studi a basso rischio di bias di segnalazione (vedi la revisione di Cochrane “Figura 4: Rischio di bias” riepilogo).

LA REVISIONE COCHRANE NON HA VALUTATO I SEGNALI DI SICUREZZA RELATIVI AL VACCINO HPV

Gli autori Cochrane nella loro discussione riferirono di molti studi osservazionali che non trovarono segnali sicuri di danni associati con i vaccini HPV [1].

Citarono il Comitato Globale di Consulenza sulla sicurezza dei vaccini dell'OMS (GACVS) che aveva espresso “preoccupazione per affermazioni ingiustificate di danni”. Gli autori Cochrane non menzionarono uno studio del 2017 a cura dell'OMS Centro di Monitoraggio di Uppsala (UMC) che riscontrò gravi danni conseguenti alla vaccinazione HPV sovrapposti a due sindromi: sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) e sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) [23]. L'UMC -OMS- fornì parte della motivazione per le indagini EMA su POTS e CRPS nel 2016 [24]. A partire dal Maggio 2018, VigiBase dell' UMC OMS conteneva 526 casi di POTS e 168 casi di CRPS segnalati e relativi alla vaccinazione HPV. [20]

Gli autori Cochrane non indagarono se i dati di prova inclusi riportavano casi di

POTS, CRPS, o altri segnali di sicurezza. Invece, gli autori citarono EMA che concludeva “non può essere stabilita una relazione di causalità” tra POTS o CRPS e il vaccino HPV [1]. Le conclusioni dell'EMA erano basate sulle valutazioni non verificate dei produttori di vaccini [24] che includevano solo la età degli studi idonei [3]. Inoltre, le strategie di ricerca dei produttori del vaccino HPV erano inadeguate e portarono a trascurare i casi [25]. Ad esempio, nel 2014, l'Agenzia Danese per i Farmaci (DMA) chiese alla co-produttrice del vaccino HPV Sanofi-PAsteur-MSD di cercare sintomi specifici di POTS nel proprio database (inclusi palpitazioni, battito cardiaco accelerato, remore, stanchezza e svenimenti). I produttori cercarono solo “vertigini posturali”, “intolleranza ortostatica” “palpitazioni e vertigini”. L'Agenzia Danese per i Farmaci lo scoprì perché solo 3 dei 26 report danesi di POTS comparivano nella ricerca Sanofi [25]. Come altro esempio, l'EMA identificò 6 casi possibili di POTS e CRPS collegati a Gardasil 9 che la Merck non aveva identificato [26].

FINANZIAMENTI DI PROVE DI SETTORE E ALTRI CONFLITTI DI INTERESSE

Gli autori Cochrane valutarono l'impatto dei finanziamenti di settore attraverso la meta-regressione. Non si osservarono effetti significativi [1]. Dichiararono che “tutti gli studi tranne uno furono finanziati dai produttori di vaccini, che non è corretto. Stando a ClinicalTrials.gov, questo studio in particolare (“CVT” o “Costa Rica Trial”[1]) fu sponsorizzato da GlaxoSmithLine [27]. Perciò, tutti gli studi inclusi furono finanziati dai produttori di vaccini HPV e la meta-regressione non aveva senso.

La Cochrane Collaboration mira a liberarsi dai conflitti di interesse relativi ai produttori dei prodotti recensiti [28]. La maggior parte dei 14 autori di Cochrane, sul primo protocollo pubblicato per la revisione Cochrane, presentava importanti conflitti di interesse relativi ai produttori di vaccino HPV [29]. La revisione Cochrane ha solo 4 autori; tre dei quali avevano avuto un conflitto di interesse dieci anni fa. Il primo autore della revisione si occupa attualmente per EMA della “sorveglianza post commercializzazione sugli effetti del vaccino HPV negli stati membri dell'Unione Europea non nordici”, finanziato da Sanofi-Pasteur-MSD che è co-produttore di Gardasil.

LE RELAZIONI PUBBLICHE DI COCHRANE SULLA REVISIONE, NON ERANO CRITICHE.

L'annuncio della revisione Cochrane su Sochrane.org sotto la voce “Notizie” includeva “una carrellata del Science Media Centre di reazioni di esperti di terze parti a questa revisione” [30]. Sei esperti furono citati, tutti del Regno Unito, sebbene la Cochrane Collaboration sia un'organizzazione internazionale. Due degli esperti avevano conflitti di interesse finanziari con i produttori del vaccino HPV. Un terzo esperto era responsabile per le vaccinazioni nel servizio di salute pubblica inglese (PHE) che promuove i vaccini HPV. Gli esperti sottolinearono “l'intensa e rigorosa analisi di Cochrane”, “che il vaccino HPV è il modo più efficace per le ragazze di proteggersi contro il cancro alla cervice” e che “il vaccino non causa gravi effetti collaterali”. Nessun esperto ha criticato la revisione. Dal nostro punto di vista, ciò non è equilibrato e le persone con conflitti di interesse relativi ai produttori non dovrebbero essere citate in relazione ad una revisione Cochrane. Richard Smith - l'ex redattore della rivista medica britannica - descrisse le riviste mediche come una estensione del settore marketing dell'industria farmaceutica [31]. Siamo preoccupati del fatto che alcuni osservatori possano vedere la recensione di Cochrane sotto la stessa luce quando Cochrane pubblica tali messaggi di pubbliche relazioni.

CONCLUSIONI

Parte del motto della Cochrane Collaboration è “Prove attendibili”. Non ci sembra che la revisione Cochrane sul vaccino HPV sia fondata su “prove attendibili”, dato che è stata influenzata da segnalazione di errori e disegni di studio distorti. Crediamo che la revisione Cochrane non rispetti gli standard delle revisioni Cochrane o i bisogni dei cittadini o dei fornitori dei servizi sanitari che consultano le revisioni Cochrane per prendere “decisioni informate”, che è anche questo parte del motto di Cochrane. Sugeriamo agli autori delle revisioni Cochrane di fare ogni sforzo per identificare tutti gli studi e i loro limiti e di conseguenza condurre le revisioni.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori vorrebbero ringraziare Karsten Juhl Jorgensen per i preziosi commenti.

CONTRIBUTI

LJ: ha scritto la prima bozza. LJ, PCG e TJ: hanno contribuito all'ideazione, redazione e revisione critica di importanti contenuti e all'approvazione finale dell'articolo.

CONFLITTI D'INTERESSE

LJ e PCG non hanno conflitti di interesse da dichiarare. TJ è stato occasionalmente intervistato da società di ricerche di mercato circa le fasi I o II di prodotti farmaceutici, Nel 2011-2013 TJ è stato testimone esperto in un caso contenzioso relativo all'antivirale oseltamivir, in due casi contenziosi su potenziali danni da vaccino e in un caso su vaccini anti-influenzali negli operatori sanitari in Canada. TJ è stato consulente per Roche (1997-1999), GSK (2001-2002), Sanofi-Synthelabo (2003), e IMS Health (2013) e nel 2014 è stato mantenuto come consulente scientifico di un team legale che lavorava su oseltamivir. TJ è stato membro di tre comitati consultivi per Boheringer Ingelheim. TJ è stato titolare di un Fondo di Innovazione di Metodi Cochrane per lo sviluppo di linee guida sull'uso dei dati normativi nelle revisioni Cochrane. TJ è stato membro di un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati su un caso clinico Sanofi Pasteur su un vaccino anti-influenzale. Tra il 1994 e il 2013, TJ è stato il coordinatore del Cochrane Vaccine Field. TJ è stato co-firmatario del Nordic Cochrane Centre Complaint all'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) riguardo alla cattiva amministrazione relativa all'indagine sui presunti danni dei vaccini HPV e conseguenti reclami al Mediatore Europeo. TJ è co-titolare di una sovvenzione della Fondazione John e Laura Arnold per lo sviluppo di un centro di support RIAT (2017-2020) e co-titolare della sovvenzione Jean Monnet Network, 2017-2020 per il progetto Jean Monnet Health Law and Policy Network. TJ è un collaboratore non pagato del progetto Beyon Transparency in Pharmaceutical Research and Regulation condotto dalla Dalhousie University e finanziato dal Canadian Institutes of Health Research (2018-2022).

PROVENIENZA REVISIONE TRA PARI Non commissionata; revisione tra pari esterna,

BIBLIOGRAFIA

1. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.

2. **Cochrane Training**. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://training.cochrane.org/handbook> (accessed May 2018).
3. **Jørgensen L**, Gøtzsche PC, Jefferson T. Index of the human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev* 2018;**7**:8.
4. **Garland SM**, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015;**33**:6855–64.
 5. **Arbyn M**, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**38**.
 6. **WHO**. Human Papillomavirus (HPV) position paper: WHO, 2017. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hpv/en/ (accessed May 2018).
 7. **Krause P**. Update on Vaccine Regulation: Expediting vaccine development. *Fda/cber/ovrr* https://c.ymcdn.com/sites/www.casss.org/resource/resmgr/CMC_Euro_Speaker_Slides/2014_CMCE_KrausePhil.pdf (accessed May 2018).
 8. GSK Study Register - Study 104951. https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/104951?search=study&search_terms=104951#csr (accessed May 2018).
 9. **Paavonen J**, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;**374**:301–14.
 10. **FUTURE II Study Group**. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;**356**:1915–27.
 11. **Research C for BE and**. Approved Products - Cervarix. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186957.htm> (accessed May 2018).
 12. **Research C for BE and**. Approved Products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042> (accessed May 2018).
 13. **Research C for BE and**. Approved Products - Gardasil. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm>.
 14. **Pagliusi SR**, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;**23**:569–78.
 15. **ClinicalTrials.gov**. Study to evaluate the efficacy of the human papillomavirus vaccine in healthy adult women of 26 years of age and older. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00294047> (accessed May 2018).
 16. **Tainio K**, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;**360**:k499.
 17. **ClinicalTrials.gov**. Human Papilloma Virus (HPV) Vaccine Efficacy Trial Against Cervical Pre-cancer in Young Adults With GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals HPV-16/18. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00122681> (accessed May 2018).
18. **Garland SM**, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;**356**:1928–43.
19. **Munoz N**, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;**373**:1949–57.
20. VigiAccess. <http://www.vigiaccess.org/> (accessed May 2018).
21. **Golder S**, Loke YK, Wright K, et al. Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: a systematic review. *PLoS Med* 2016;**13**:e1002127.
22. Interim Clinical Study Report for Study 580299/008 (HPV-008). <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/2/gsk-580299-008-clinical-study-report-redact.pdf> (accessed May 2018).
23. **Chandler RE**. Safety Concerns with HPV Vaccines Continue to Linger: Are Current Vaccine Pharmacovigilance Practices Sufficient? *Drug Saf* 2017;**40**:1167–70.
24. **Jefferson T**, Jørgensen L. Human papillomavirus vaccines, complex regional pain syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome, and autonomic dysfunction – a review of the regulatory evidence from the European medicines agency. *Indian J Med Ethics* 2017:006.

25. **Gøtzsche PC**, Jefferson T, Brinith LS, et al. Complaint to the European ombudsman over maladministration at the European Medicines Agency (EMA) in relation to the safety of the HPV vaccines. 2016 <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-ombudsman-over-EMA.pdf> (accessed May 2018).
26. **CHMP**. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report. 2014.
27. **ClinicalTrials.gov**. Vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in younger healthy participants. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128661> (accessed May 2018).
28. **Cochrane Community**. Conflict of interest policy for cochrane groups. <http://community.cochrane.org/organizational-info/resources/policies/conflict-interest-policy-cochrane-groups> (accessed May 2018).
29. **Schaaber J**. Cochrane under influence: assessment of the hpv vaccines and conflict of interest. *ISDB Newsletter* 2013;2:8.
30. **Cochrane**. Scientific expert reaction to new Cochrane Review on HPV vaccine for cervical cancer prevention in girls and women. 2018 <http://www.cochrane.org/news/scientific-expert-reaction-new-cochrane-review-hpv-vaccine-cervical-cancer-prevention-girls-and> (accessed May 2018).
31. **Smith R**. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005;2:e138.