

Till: GD Christina Åkerman Läkemedelsverket

Kopia: Hans Melander Läkemedelsverket

Kopia: Anders Tegnell Socialstyrelsen

Kopia: Lena Weilandt Socialstyrelsen

Kopia: Socialdepartementet & andra relevanta myndigheter

Kopia: Media

Prozac till barn – hur kunde Läkemedelsverket svika sitt uppdrag så fullständigt?

1 augusti 2011

Det holländska läkemedelsverket (CBG) hade ansvaret för att utreda om fluoxetin (Prozac/Fontex) skulle godkännas för barn i Europa. Man skrev *efter* sin utredning i oktober 2005:

”Det rekommenderas inte att fluoxetin ges en indikation för behandling av depression hos barn och ungdomar på grund av att risk-nytta-balansen för den begärda indikationen bedöms som negativ.” [1]

Svenska Läkemedelsverket hade redan sex månader tidigare bestämt sig för att Prozac (det namn som används hädanefter) skulle godkännas. Man skrev då:

”Det är ett faktum att SSRIs, inklusive fluoxetin [Prozac], används ’off label’ för barn och ungdomar, och att godkänna fluoxetin innebär att behandlingsrekommendationer kan tillhandahållas, bättre post marketing-övervakning i dessa grupper och möjligheterna att begära ytterligare studier.” [2]
(Melander, Björk, Liminga, Gil Berglund)

Det här är utgångspunkten för fortsättningen.

En historia som måste berättas eftersom inte ens ledande tjänstemän på Socialstyrelsen känner till den.

En historia om ett märkligt agerande som Läkemedelsverket nu till sist måste ta fullt ansvar för.

Det holländska läkemedelsverket ansåg således att Prozac *inte* skulle godkännas för deprimerade barn och ungdomar. Det vetenskapliga underlaget visade att pillren gjorde mer skada än nytta. Man skrev vidare i sin bedömning, den 31 oktober 2005:

”I närvaron av bristande effektivitetsresultat är säkerhetsfrågor än mer avgörande. Ökad risk för självmordsrelaterat beteende framkom som det mest bekymmersamma säkerhetsresultatet i de kliniska prövningarna. Andra säkerhetsbekymmer inkluderar inverkan på tillväxt och sexuell utveckling inklusive effekter på fertilitet, och effekter på kognitiv och emotionell utveckling.” [1]

Det svenska Läkemedelsverket hade alltså redan tidigare gjort något mycket, mycket märkligt. Man hade inte *öppet* gått emot den holländska läkemedelsmyndighetens på vetenskapliga grunder tidigt formade negativa hållning, utan anförde argument av helt annat slag som skäl för att godkänna preparatet för barn och ungdomar.

Läkemedelsverket ville godkänna Prozac för barn för att Prozac redan användes för barn!

Ett i sanning märkligt argument från en myndighet som i sin godkännandeprocess *helt* ska styras av om läkemedel är "säkra och effektiva".

För att på något sätt mildra det ologiska i argumentet riktade Läkemedelsverket i sin bedömning uppmärksamheten till att man **efter godkännandet noga skulle övervaka vad som händer med barnen** ("better post marketing surveillance"), och att man skulle **begära uppföljningsstudier** ("request further studies").

Efter diverse turer lotsades godkännandet av Prozac till barn igenom – helt och hållet beroende på den från början positiva inställningen hos Läkemedelsverket och den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA. Prozac godkändes för barn (8 år-) i juni 2006.

Nu skulle alltså läkemedelsbolaget Eli Lilly göra de studier som inte gjorts före godkännandet och dessutom säkerställa att barnen som fick Prozac noggrant övervakades för effekter och skador.

Det kan vara lämpligt att här påminna om de risker som holländska CBG tog upp i sin bedömning från oktober 2005 [1] – och som alltså Läkemedelsverket tyckte skulle utredas och följas upp **efter godkännandet** av Prozac:

"I stort fanns olösta invändningar och problem med följande frågor:

Effektivitet:

- Hur representativ den inkluderade patientgruppen var.
- Bristen på information om optimal dos.
- Bristen på information om långsiktig effektivitet.

Säkerheten från kliniska studier:

- Högre andel självmordsrelaterade händelser i fluoxetin[gruppen] jämfört med placebo-behandlade patienter.
- Bekymmer om minskad längd- och viktutveckling.
- Brist på data om effekterna på [sexuell] utveckling, kognitiv och beteendemässig utveckling.
- Bristande bevis på långsiktig säkerhet.

Prekliniska studier:

- Effekter på skelettutvecklingen.
- Effekter på sexuell utveckling.
- Irreversibel testikelgiftighet.
- Effekter på emotionell utveckling."

Men nu var Prozac godkänt för barn i Europa, så vad hade Eli Lilly att tjäna på att göra dessa uppföljningsstudier? Det fanns bara kostnader och risker för att man *slutgiltigt* skulle bevisa Prozacs skadlighet inom de nämnda områdena.

Skulle något bli gjort så krävdes att ansvariga läkemedelsmyndigheter *med stor auktoritet* drev igenom studierna och den noggranna övervakningen av effekter och skador. Ansvaret vilade således tungt på det svenska och det engelska läkemedelsverket.

Men för att göra en lång historia kort – **inget hände**.

Eli Lilly gjorde som förväntat inga uppföljningsstudier på barn inom de nämnda områdena, man kom – likaså förväntat – fram till att det inte fanns några goda sätt att övervaka effekterna och skadorna på barnen.

Och Läkemedelsverket **begärde inte** att de villkor man satt upp för godkännande skulle uppfyllas, man **begärde inte** att Eli Lilly skulle förlora sitt marknadsföringstillstånd för att bolaget inte gjorde vad som bestämts – man begärde överhuvudtaget inget alls.

Och vi kommer till den punkt där den engelska läkemedelsmyndigheten i september 2009 (tre år efter godkännandet) skickar ut en rapport om uppföljningsstudierna av Prozac till barn. [3] Eli Lilly har inte gjort något av det som sattes upp som villkor när Prozac godkändes. Men nu begär man att kraven ändå ska anses uppfyllda! Och det engelska läkemedelsverket håller med, eftersom det är så ”forbiddingly hard to conduct and difficult to interpret” de studier som man tidigare beordrat skulle genomföras!

Hur svarade då Läkemedelsverket på denna utmaning (inget har gjorts, inga av de villkor som sattes upp för godkännandet har uppfyllts)?

Det svenska Läkemedelsverket ville i alla fall tycka en del (efter att inte gjort något under tre år), när nu det engelska läkemedelsverket helt ville avskriva hela ärendet, och skickade följande lams kommentar till den engelska myndigheten och till andra europeiska läkemedelsmyndigheter:

”Vi vill bekräfta problemen, men vill i viss mån ifrågasätta det ogörbara i [unfeasibility of] att bolaget självt sätter upp ett register/genomför en observationsstudie.” [4]

Man tycker också att **”den icke-kliniska uppföljningen [FUM, follow-up measure] bör bli slutgiltigt bedömd innan det slutgiltigt bestäms huruvida ytterligare [man använder ”ytterligare” även om *inget alls* gjorts] kliniskt arbete är nödvändigt.”**

Det sistnämnda, ”den icke-kliniska uppföljningen”, kan kräva sin förklaring. Här rör det sig alltså om att Eli Lilly faktiskt gjort studier på Prozacs effekt på den sexuella utvecklingen – på råttor. Normalt görs först fullständiga studier på försöksdjur *innan* man går över till att testa preparaten på människor. Men för Prozac hade Lilly nu – när pillren varit ute på marknaden i 20 år – gått tillbaka till råttstadiet för att testa vilka effekter Prozac hade på den sexuella utvecklingen på barn.

Och vad hände? Jo, det engelska läkemedelsverket skriver i den ovan nämnda slutrapporten om uppföljningsstudierna (september 2009), att man inte tagit med data om dessa förkliniska studier i sin rapport, men att dessa visade:

”Innehavaren av marknadsföringstillståndet [tillverkaren, Eli Lilly] har genomfört de begärda förkliniska studierna, där man bekräftar en fördröjning i den sexuella utvecklingen hos råttor, men där man uppenbarligen underlåtit att klargöra [elucidate] en orsaksmekanism för denna effekt.” [3]

Det otroliga har alltså hänt, att Eli Lilly nu bevisat att Prozac ger en fördröjning i den sexuella utvecklingen, men att man samtidigt uppenbarligen försökt komma ifrån det resultatet genom att trola bort hur detta kunde uppkomma.

Ett resultat som borde göra att ansvariga läkemedelsmyndigheter *genast* vidtog lämpliga åtgärder.

Och vi kommer till mitten av 2011 – ytterligare två år senare.

Nej, inget mer har hänt. Läkemedelsverket skrev till det engelska läkemedelsverket MHRA i december 2010 för att få data. I mars 2011 gavs information att MHRA ”is still working on this”.

Jag vill nu från Läkemedelsverkets ledning veta hur myndigheten kan svika sitt uppdrag till den grad som beskrivits i denna artikel.

Hur kan man tillåta att de krav – de villkor – som satts upp för att godkänna Prozac för barn så fullständigt trolas bort?

Hur kan man tillåta att de allvarliga resultaten från de nygjorda rättstudierna också trolas bort, och att man inte ens, efter snart *två år*, lyckats få svar på om något mer gjorts åt saken?

Janne Larsson
skribent

janne.olv.larsson@telia.com

För den fullständiga bakgrundshistorien, se:

Prozac – hur kunde det bli godkänt för barn i Sverige? <http://jannel.se/prozac-till-barn.pdf>

Prozac till barn – vad hände med uppföljningen? <http://jannel.se/prozac-till-barnII.pdf>

Referenser:

[1] Holländska läkemedelsverket, *Prozac (fluoxetine) – Paediatric indication, Rapporteurs’ Assessment Report*, 31 oktober 2005, <http://jannel.se/ProzacDutchAssesement31October2005.pdf>

[2] Läkemedelsverket, *Comments from the Medical Products Agency on the Final Variation Assessment Reports (FVARs)*, 29 april 2005, (Lena Björk, Hans Melander, Ulla Liminga, Eva Gil Berglund), <http://jannel.se/Prozac-MPA-29April2005.pdf>

[3] MHRA, *Assessment Report*, 9 september 2009, <http://jannel.se/Prozac-MHRA.AssessmentReport9Sept2009.pdf>

[4] Läkemedelsverket, *Dear Colleagues*, 21 september 2009, <http://jannel.se/Prozac-LV-FollowUp21Sept2009.pdf>