Till: Läkemedelsverket, Hans Melander
Kopia: Läkemedelsverket, GD Christina Åkerman
Kopia: Socialdepartementet & andra relevanta myndigheter
Kopia: Media

Öppet brev till Läkemedelsverket om Prozacskandalen

Läkemedelsverket och Prozac/Fontex till barn

21 november 2010

Bäste Hans,

Som du vet rekommenderade den holländska läkemedelsmyndigheten (CBG), med stöd av flera andra läkemedelsmyndigheter i Europa, exempelvis Frankrike, att Prozac/Fontex (fluoxetin) **INTE** skulle godkännas för barn.

Det holländska läkemedelsverket skrev i sin bedömning, den 31 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]**

Med andra ord: Prozac skulle *inte* godkännas för deprimerade barn och ungdomar på grund av att riskerna med preparatet var större än eventuell nytta.

Det svenska Läkemedelsverket var tillsammans med den holländska myndigheten (CBG) ansvarigt för att utreda Eli Lillys ansökan om godkännande av Prozac för barn. Och Läkemedelsverket gick redan i början av denna utredningsprocedur emot den holländska myndighetens bedömningar – man ville, med vissa begränsningar, godkänna Prozac för äldre barn.

Läkemedelsverket skrev i sin bedömning, den 29 april 2005:

> **”Det är ett faktum att SSRIs, inklusive fluoxetin [Prozac/Fontex], 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)

Läkemedelsverkets argument för godkännande hade alltså föga att göra med en positiv risk-nytta-balans. Argumenten var att Prozac redan användes, även om det inte var godkänt, och att man ***efter godkännandet*** kunde utföra ”bättre post marketing-övervakning” och ”begära ytterligare studier”.

Vi stannar vid de två begreppen **”bättre post marketing-övervakning”** och **”begära ytterligare studier”**. I den engelska ursprungsutgåvan skrev alltså Läkemedelsverket **”possibilites to request further studies”**, där ordet ”request” (begära) i sammanhanget lär ha innebörden att, med auktoritet, med juridisk rätt, sätta upp något som nödvändigt och förvänta sig att det följs.

Läkemedelsverkets hantering av alla de risker som den holländska läkemedelsmyndigheten tagit upp i sina bedömningar var alltså att *bortse* från dessa i beslutet att godkänna Prozac för barn, och att i stället *vidta omfattande åtgärder efter godkännandet för att undersöka dessa risker.* Man skulle *begära* uppföljningsstudier i de områden som den holländska läkemedelsmyndigheten belyst; man skulle *se till att få till stånd* ”bättre post marketing-övervakning”.

Som du vet Hans så skrev CBG – under utredningsproceduren och *långt innan Prozac godkändes för barn i juni 2006 –* om ovilligheten hos Eli Lilly att genomföra nödvändiga studier.

CBG skrev 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]**

Och tog den 6 februari 2006, i en utgåva där också Läkemedelsverket bidragit till texten, upp följande:

> **”De nuvarande svaren från företaget … indikerar att företaget inte har för avsikt att genomföra några fler studier som skulle rikta sig till de olösta säkerhetsproblemen.”**
>
> **”Företagets brist på villighet att genomföra ytterligare studier som skulle belysa säkerhetsproblem är en besvikelse, eftersom Innehavaren av marknadsföringstillstånd [läkemedelstillverkaren] har ett klart ansvar för utvärdering av säkerheten i denna grupp.” [3]**

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

Och **NU** skulle alltså de risker som den holländska läkemedelsmyndigheten tagit upp, och som Läkemedelsverket instämde i existerade, utredas genom **”bättre post marketing-övervakning”** och **”möjligheterna [att] begära ytterligare studier”**. Det var väl känt för Läkemedelsverket och för övriga inblandade läkemedelsmyndigheter att Eli Lilly visade stor ”brist på villighet” och ”att företaget inte [hade] för avsikt att genomföra några fler studier som skulle rikta sig till de olösta säkerhetsproblemen”.

Det var med andra ord bekant, att det för att kunna åstadkomma nödvändig säkerhetsuppföljning var ett *måste* att använda all den auktoritet som läkemedelsmyndigheterna hade i förhållande till Eli Lilly – vilket i sin förlängning skulle innebära att ansvariga myndigheter helt enkelt drog tillbaka marknadsföringstillståndet för Eli Lilly om bolaget inte utförde den nödvändiga uppföljningen.

Och här vilade naturligtvis ansvaret tungt på det svenska Läkemedelsverket – som ju (tillsammans med MHRA) drivit igenom godkännandet för Prozac, *på villkor att man efter godkännandet skulle vidta omfattande åtgärder för att undersöka de beskrivna riskerna.*

Men, som du vet, gjorde Läkemedelsverket ingenting. Eli Lilly fortsatte, som väntat, att efter godkännandet uppvisa en fullständig ovillighet att genomföra studier och uppföljningsåtgärder. Läkemedelsverket *begärde inte* att de villkor man satt upp för godkännande skulle uppfyllas, man *begärde inte* att Eli Lilly skulle förlora sitt marknadsföringstillstånd – man begärde överhuvudtaget inget alls.

Vid den här punkten kan det vara lämpligt att 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 uteveckling.**
> - **Irreversibel testikelgiftighet.**
> - **Effekter på emotionell utveckling.”**

Och vi kommer till slutet av denna skandalösa historia.

Vi kommer till den punkt där den engelska läkemedelsmyndigheten i september 2009 skickar ut en rapport om uppföljningsstudierna av Prozac till barn **[4]**. Och här är det inte läkemedelsmyndigheterna som ”begär” något. Det är i stället Eli Lilly som ”begär” att kravet om uppföljningsstudier ska anses uppfyllt – även om man inte gjort ett enda dugg åt saken! Och den engelska läkemedelsmyndigheten röstar för att man ska strunta i det här nu, eftersom det skulle vara så ”forbiddingly hard to conduct and difficult to interpret” sådana studier!

Lilly har inte heller hittat något bra sätt – några passande register – med vilka man kan följa upp säkerheten för de barn som fått Prozac i Europa sedan preparatets godkännande. Inte heller det ifrågasätter engelska MHRA.

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

Jo, Läkemedelsverket ger följande lama svar **[5]** till MHRA:

> **”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.” Läkemedelsverket tycker också lite svagt att det vore bra om uppföljningen på råttor gjordes färdigt innan man avskrev saken.**

Och så kommer ett år senare den slutgiltiga rapporten från MHRA, från den 25 augusti 2010 **[6]**. Den är i allt väsentligt identisk med den preliminära rapporten från ett år tillbaka. Lillys krav på att inte behöva göra de tidigare överenskomna uppföljningarna accepteras.

Simsalabim, så var alla krav borttrollade.

Och därför kommer det nu och för alltid att stå följande i produktbeskrivningen för Prozac:

> **”Dessutom föreligger endast begränsade data vad gäller säkerhet på lång sikt hos barn och ungdomar inkluderande effekter på tillväxt, könsmognad samt kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling.” [7]**

Inga långtidsstudier kommer heller att genomföras av den enkla anledningen att de ”ansvariga” läkemedelsmyndigheterna inte begär att sådana ska genomföras.

Det enda resultatet av alla uppföljningskrav är att vi, mer än 20 år efter det att Prozac godkändes i USA och 4 år efter det att pillret godkändes för barn i Sverige och övriga Europa, kan konstatera att ***nya*** råttstudier visat en fördröjning i den sexuella utvecklingen, men att Eli Lilly trollat bort de möjliga orsaksmekanismerna i de nya undersökningarna **[6]**.

Avslutningsvis skulle jag vilja få svar på om Läkemedelsverket anser att man gjort en fullgod hantering av det här ärendet, i enlighet med Göran Hägglunds berättelse i riksdagen om hur just Läkemedelsverket hanterar säkerhetsfrågor:

> ”Läkemedelsverket ansvarar för att se till att läkemedel under hela sin livscykel är effektiva och säkra, såväl före godkännande som under användning. Syftet med säkerhetsuppföljningen är att snabbt kunna identifiera nya och allvarliga biverkningar av läkemedel. Om verket uppmärksammar allvarliga bieffekter kan det besluta om begränsad användning av ett läkemedel. När risken bedöms som allvarlig och överväger nyttan kan verket även snabbt dra in försäljningstillståndet för läkemedlet … Om nya rön någonstans i världen visar att ett läkemedel som redan är i bruk kan ha hittills okända skadeverkningar, går ett larm ut som når ansvariga myndigheter över hela världen. Läkemedelsverket förmedlar snabbt informationen till förskrivare och till apotek i Sverige.” (Hägglund, svar på skriftlig fråga, 19 december 2007)

Ser fram mot svar på den frågan.

Janne Larsson
skribent
janne.olov.larsson@telia.com

[1] Holländska läkemedelsverket, *Prozac (fluoxetine) – Paediatric indication, Rapporteurs´ Assessment Report,* 31 oktober 2005, http://jannel.se/ProzacDutchAsessement31October2005.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] Holländska läkemedelsverket, *Joint Assessment Report,* 6 februari 2006, http://jannel.se/Prozac-JointAssessmentReport6February2006.pdf
[4] MHRA, *Assessment Report*, 9 september 2009, http://jannel.se/Prozac-MHRA.AssessmentReport9Sept2009.pdf
[5] Läkemedelsverket, *Dear Colleagues,* 21 september 2009, http://jannel.se/Prozac-LV-FollowUp21Sept2009.pdf
[6] MHRA, *Assessment Report*, 25 augusti 2010, http://jannel.se/AR.Prozac.25%20August2010.pdf
[7] FASS, produktresumé Fontex, besökt den 20 november 2010, http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19961108000027&DocTypeID=6