Antidepressiva medel till barn – del I

Prozac - hur kunde det bli godkänt för barn i Sverige?

12 juni 2010

I december 2003 bannlyste den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) användningen av alla antidepressiva medel för barn och ungdomar under 18 år [1, 2]. Det fanns ingen bevisad nytta med preparaten men däremot bevis om att de gav ökad självmordsbenägenhet. Det enda antidepressiva medel det engelska läkemedelsverket undantog från sin bannlysning var Prozac (Fontex), som samma år godkänts av FDA [3,4], baserat på två korta studier (mer om dem senare).

Den 25 april 2005 utgav så det europeiska läkemedelsverket EMEA (European Medicines Agency) gemensamma varningar för *alla* antidepressiva medel – *även Prozac*. De skulle inte ges till barn och ungdomar med diagnosen depression [5], de ökade risken för självmordsbeteende och fientlighet. TT förmedlade nyheten samma kväll och sade ”Antidepressiva, så kallade SSRI-preparat, ska inte användas mot depression hos barn och unga, varnar den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA.”

Det här skapade en väldigt speciell situation. FDA hade godkänt Prozac för barn; det engelska läkemedelsverket MHRA hade inte velat stöta sig med FDA och ledande psykiatriker, och undantog Prozac från sin bannlysning av antidepressiva medel, men nu gav det europeiska läkemedelsverket EMEA ut gemensamma varningar för ***alla*** antidepressiva medel – inklusive Prozac – och sade ***”ska inte ges till barn och ungdomar”.***

MHRAs ilskna reaktion på beslutet från EMEA berättade en del om de påtryckningar som utövades på myndigheten. En taleskvinna för myndigheten sade:

> ”Det finns fortfarande möjlighet att påverka det [beslutet]. Vi stöder EMEAs vetenskapliga panel men den viktigaste skillnaden är att Prozac är det preparat för vilket det finns bevis i kliniska prövningar att det är effektivt. ***Professionen vet att de måste kunna skriva ut något*** och det är viktigt att de vet vilka farorna är och bästa sättet att skriva ut det på. Vi tror att det är säkert att använda så länge som det övervakas noggrant.” [6] [Kursivt här.]

Här fanns alltså starka påtryckningar från ”professionen” [psykiatrin], som *”måste kunna skriva ut något”,* och när man inte heller fick skriva ut Prozac så blev det ett ramaskri.

Det europeiska läkemedelsverkets bedömningar om att ge Prozac till barn gick rakt emot de som det amerikanska FDA gjort i början av 2003, i och med att en majoritet av experter från europeiska läkemedelsmyndigheter nu konstaterade att Prozac inte skulle ges till barn och ungdomar.

Och det är här denna historia startar. Vi har inte vetat något om spelet bakom kulisserna – vi har inte vetat hur det kom sig att *samma* myndighet – det europeiska läkemedelsverket EMEA – ett år senare den 6 juni 2006 *godkände* just Prozac (Fontex) för barn [7]. Som Dagens Medicin då skrev: ”Läkemedlet Fontex (fluoxetin) ska kunna användas för att behandla depression hos barn och ungdomar som är äldre än åtta år, enligt ett uttalande från den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA.” [8]

Hur kunde den omsvängningen ske? Hur såg den ursprungliga bedömningen ut i sin helhet? Vilka nya data hade framkommit under året? Vilka krafter drev igenom ändringen av beslutet?

Inget av det här har kunnat besvaras tidigare av den enkla anledningen att de dokument från läkemedelsmyndigheterna som berättar historien inte nått offentlighetens ljus.

För att få en ansökan godkänd behövs det naturligtvis först *en ansökan*.

Och i en tidningsartikel från juni 2004 [9] avslöjades: brittiska MHRA hade för att hantera påtryckningar *bett läkemedelsbolaget Eli Lilly att lämna in en ansökan om godkännande av Prozac i England och övriga Europa.* Det här fick en representant för en patientförening, som hoppat av det engelska läkemedelsverkets expertgrupp på grund av bristen på öppenhet, att bli djupt upprörd över att MHRA, som ska utöva tillsyn över läkemedelsbolagen, kontaktat ett av dem och bett dem ansöka om ett godkännande. Han sade: ”Det här väcker verkligen frågor om deras opartiskhet. De säger att de vill ha ett SSRI-medel [den aktuella typen av antidepressiva medel] att ge till barn. Det är inte deras jobb att besluta en sådan sak. Om de ska göra uppgörelser med läkemedelsbolag, var kommer det att sluta?”

Jo, som vi redan vet kom det att sluta med att Prozac godkändes för barn i Europa, två år senare. Men det kan redan nu berättas att det var minst lika mycket Sveriges ”förtjänst” att beslutet om godkännande drevs igenom. England och Sverige – och de tunga psykiatriska konsulter som dessa länder använde sig av – körde över flera andra länder som mycket starkt argumenterade för att *inte* godkänna Prozac.

Samtidigt med att EMEA (25 april 2005) utfärdade varningar om alla antidepressiva medel och skrev ”ska inte användas mot depression hos barn och unga”, lämnade det svenska Läkemedelsverket (den 29 april) sina kommentarer till den av Frankrike och England behandlade ansökan från Lilly om godkännande för Prozac (Frankrike var emot ett godkännande). Det svenska Läkemedelsverket gav då följande fantastiska bedömning [10] (s. 1):

> ”…det svenska Läkemedelsverket stöder nu Englands övergripande syn, dvs att ett godkännande kan rekommenderas förutsatt åtaganden om ytterligare studier och lämplig formulering i produktresumén.”

Det var med andra ord så att det svenska och det engelska läkemedelsverket vid denna tidpunkt ansåg att Prozac kunde ges godkännande för barn.

Argumenten för att ge godkännande var minst sagt märkliga, de hade föga att göra med någon god vetenskaplig dokumentation om att det här var en effektiv och säker medicin för barn. Så här skrev Läkemedelsverket (s. 1):

> ”Det är ett faktum att SSRIs, inklusive fluoxetin [Prozac/Fontex], används ’off label’ [utan att vara godkänt för det som det skrivs ut för] 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.”

MHRA hade använt det absurda argumentet ”professionen [psykiatrin] vet att de måste skriva ut något”, och Läkemedelsverkets skäl var av samma låga klass. Den svenska myndighet som ansvarar för att människor ska få säkra och effektiva läkemedel säger att man vill godkänna ett psykiatriskt preparat för barn eftersom läkare redan skriver ut det! Man säger dessutom att om man *nu* godkänner Prozac för barn så kan man *sedan* begära ytterligare studier om riskerna för skador.

Med den logiken skulle man kunna godkänna *alla* antidepressiva medel till barn – för att inte tala om än tyngre psykofarmaka som psykiatriker redan skriver ut till barn, trots alla bevis på skadlighet.

Underligt nog anordnade svenska Läkemedelsverket åtta dagar efter det att EMEA utfärdat direktiven om alla antidepressiva medel ett eget expertmöte. Mötet leddes av Jane Ahlqvist Rastad från myndigheten och bland andra deltagande tjänstemän fanns de som undertecknat bedömningen ovan [10], samt prominenta psykiatriker som psykiatriprofessor Anne-Liis von Knorring, också vetenskapligt råd på myndigheten, och psykiatriprofessor Bruno Hägglöf. Resultatet av detta möte blev behandlingsrekommendationer för antidepressiva medel till barn – ”en uppdatering av kunskapsläget” [11]. Man skriver att inga antidepressiva medel är godkända för barn, ***men*** att det är ”väl känt att farmakologisk behandling av barn ibland bedöms vara nödvändig och att antidepressiva läkemedel därför används” (samma typ av argument som man använt i sin bedömning ovan). Om Prozac skriver man: ”Bland antidepressiva farmaka har fluoxetin *den mest övertygande* kliniska dokumentationen…” [Kursivt här.] Man tar upp risken om självmordsbeteende, den risk som tillsammans med frånvaron av positiv effekt, fick det europeiska läkemedelsverket att åtta dagar tidigare, om *alla* antidepressiva medel kungöra *”ska inte ges till barn och ungdomar”*. Läkemedelsverkets experter går långt för att negligera den bevisade ökade risken för självmordsbeteende (”ej signifikant riskökning jämfört med placebo”).

Det riktigt underliga är alltså att Läkemedelsverket *går emot* de just utfärdade europeiska varningarna och att man uttalar sig så bestämt om Prozac (”den mest övertygande kliniska dokumentationen”) när man så väl vet att flera andra läkemedelsmyndigheter i Europa ser helt annorlunda på det här. Dessutom vet man att undersökningen fortsätter på Europanivå, att en mängd frågor om de kliniska prövningarna av Prozac och om säkerhetsrisker just ställts till tillverkaren Eli Lilly, och att de så småningom inkomna svaren ska bilda grund för en ny bedömning av preparatet.

Den fortsatta hanteringen av ärendet på Europanivå lämnades till Holland, som i rollen som ”Rapporteur” skulle begära in fler svar från läkemedelsbolaget Eli Lilly och efter det göra en ny bedömning.

Den 31 oktober 2005 kom så det holländska läkemedelsverkets rapport:
Prozac (fluoxetine) – Paediatric indication, Rapporteurs´ Assessment Report.
[12]

Det är en i dessa sammanhang otrolig rapport. Den inleds med orden:

> ”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.”

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

Märk väl att den här bedömningen görs runt 10 år efter det att utskrivningen av Prozac till barn i USA började stiga i höjden (trots att preparatet då inte var godkänt för barn), och nästan 3 år efter det att FDA (i januari 2003) godkänt Prozac för barn. Märk väl att bedömningen görs efter det att det holländska läkemedelsverket begärt och fått svar på ett antal uppföljningsfrågor från företaget Eli Lilly.

De ”olösta problem” som fanns runt Prozac och som var skälet till att flera europeiska läkemedelsmyndigheter i slutet av april 2005 avslog Lillys begäran om godkännande togs upp av det holländska läkemedelsverket, som skrev:

> ”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.”

Det var bland annat de här frågorna som det holländska läkemedelsverket (som ”Rapporteur”) skulle ge fortsatt utredning och om vilka man begärde in ytterligare information från Eli Lilly.

Så vad var då anledningen till att det holländska läkemedelsverket *inte heller i oktober 2005*, efter det att man fått alla svar från Eli Lilly, ansåg att Prozac skulle få godkännande i Europa?

Myndigheten refererade till vad som redan varit känt och tog upp att de svar man fått från Eli Lilly under utredningen inte minskat bekymren för skador. Man skrev:

> **”Problemen om säkerhetsfrågor har inte lösts, speciellt bekymren om självmordsrelaterat beteende, inklusive självmordsförsök och självmordstankar, och, från icke kliniska data, om effekten på tillväxt, sexuell utveckling, kognitiv och emotionell utveckling. De bristande bevisen om långsiktig säkerhet är också ett bekymmer, speciellt med tanke på dessa säkerhetssignaler.”**

Man ifrågasatte vidare om de inlämnade studiernas beskrivningar av positiv effekt hade något att göra med den faktiska effekten i klinisk verksamhet (mer om detta senare):

> ”Moderata effekter kunde ses, även om de inte var enhetliga i studierna, men det finns tvivel om den externa giltigheten för dessa resultat på grund av den stränga urvalsproceduren.”

Man skrev vidare:

> **”I tillägg till de invändningar som gjordes när själva ansökan inlämnades, har under loppet av denna procedur ny information om säkerhetsfrågor framkommit från prekliniska såväl som kliniska studier. Djurstudier har väckt frågor om effekterna av tidigt intag [av medlet] på tillväxt och sexuell utveckling. En klinisk studie (the Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS)) som inte var sponsrad av läkemedelsbolaget visade att fluoxetin, som andra SSRI-preparat, är förbundet med ökad risk för självmordsbeteende hos unga människor.”**

Kommentarer om Prozacs ”effektivitet”

I rapporten går det holländska läkemedelsverket sedan in på att bedöma de kliniska prövningar som var del av ansökan och som skulle visa på att Prozac var ”effektivt” att ges till barn och ungdomar; ett av kraven för att medlet skulle bli godkänt.

Man skriver (s. 9) att bevisen för effektivitet är ”varierande – en modest effekt som uppnådde signifikans [inte berodde på slumpen] bara i en del studier”. Men, skriver man, ”mer viktigt är det faktum att patientgruppen som inkluderades i prövningarna är en i högsta grad utvald grupp som sannolikt inte är representativ för hela gruppen deprimerade patienter”.

Myndigheten förklarar utförligt hur de olika studierna av Prozac gått till, och jämför dem med andra studier av antidepressiva medel på barn. Man förklarar att Eli Lilly och de forskare som gjort prövningarna av Prozac gått tillväga på ett annat sätt än vad som gjorts i prövningarna av andra antidepressiva medel. Så till exempel fick alla barn som skulle delta i Prozacstudierna, *innan* de blev inkluderade i dessa, genomgå ”en omfattande undersöknings- och utvärderingsprocedur”, vilket ledde till att många uteslöts ur studien. Del av denna omfattande procedur var (i två av studierna) att under en vecka ge placebo (sockerpiller) till alla försökspersonerna. De barn som under den veckan visade förbättring när de fick placebo blev uteslutna ur studierna. Man visste från andra prövningar av antidepressiva medel att *en stor andel* av dem som får placebo förbättras i lika hög grad som dem som får antidepressiva

medel. Med andra ord, när man jämför grupperna får man ingen positiv effekt av det antidepressiva medlet, jämfört med sockerpiller, vilket i sig visar att medlet inte fungerar, inte har någon positiv kemisk effekt (placebo fungerar lika bra).

Så anledningen till att man gav alla barnen placebo en vecka innan man började själva studien var alltså att man kunde utesluta barn som blev bättre på placebo, och på så sätt räknade man med att en mindre andel av de barn som fick placebo *i själva studien* skulle få ett positivt resultat. Man ville öka chansen till att få fram en skillnad mellan det aktiva medlet (Prozac) och placebo (sockerpiller); man ville med andra ord öka chansen att få fram bevis på att Prozac var ”effektivt”.

Det var det här tillvägagångssättet som det holländska läkemedelsverket syftade på när man skrev om ”en i högsta grad utvald grupp”. Den holländska myndigheten gör också jämförelsen vad som hände när man i *andra* studier av antidepressiva medel *inte* från början tog bort barn som kunde försämra resultatet för det antidepressiva medlet i förhållande till placebo. Man skriver att i de studier som gjorts på barn med exempelvis paroxetin (Seroxat/Paxil) så blev en ”lägre procentsats patienter exkluderade”. Och myndigheten konstaterade: ”En jämförelse av resultaten indikerar att procentandelen responders [som ”svarade” på behandlingen] i den aktiva armen [den grupp som fick det antidepressiva medlet] är ungefär lika stor för paroxetin- och fluoxetin-studierna … *medan procentandelen responders för placebo generellt är högre i paroxetinstudierna*.” [Kursivt här.] I studierna av paroxetin var andelen för ”placeborespons” 55 %, 58 %, 46 %, medan den i studierna med fluoxetin var 32 %, 53 %, 35 %. Exkluderingen av barn i Prozacstudierna *drog alltså kraftigt ner andelen som fick ett positivt resultat av placebo* – och skapade på så sätt en ”positiv” skillnad mellan det antidepressiva medlet och placebo, och med detta upplägg kunde Eli Lilly hävda att Prozac var ”effektivt” – vilket alltså inte det holländska läkemedelsverket höll med om.

Slutsatser om ”säkerhet” (”safety”)

Den holländska läkemedelsmyndigheten sammanfattar säkerhetsriskerna:

> **”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.”**

Man konstaterar på nytt att Prozac inte kan godkännas (nyttan är inte större än riskerna) och skriver:

> **”Bolaget bör uppmuntras att genomföra ytterligare studier, angående dosen, effektiviteten i en bredare grupp och angående långtidssäkerhet.”**

Och vad hände sedan?

Det ovanstående betyder att vid slutet av 2005 ansåg den läkemedelsmyndighet i Europa som fått ansvaret (som ”Rapporeur”) att utreda ärendet, att Prozac *inte* kunde godkännas för barn. Man hade ställt en rad frågor till läkemedelsbolaget, men fann att de svar som bolaget lämnat inte ändrade något i bedömningen. Prozac kunde inte godkännas.

I de ytterligare handlingar som finns i saken framgår i sammanfattningsrapporten från den 6 februari 2006 (Joint Assessment Report) [13] att flera länder (Frankrike, Irland och Danmark) stöder Hollands bedömning att Prozac inte kan godkännas för barn och ungdomar. I de uppdaterade bedömningarna från ”Rapporteur”, alltså från den holländska myndigheten, framgår att man på avgörande punkter skriver ”problemet inte löst” (”issue not resolved”), medan bedömningarna från det svenska Läkemedelsverket (”Co-rapporteur”) på dessa punkter är ”problemet löst” (”issue solved”) eller ”problemet får diskuteras med företaget” (”issue to be discussed with the company”).

Den holländska myndigheten uttrycker sin stora besvikelse över läkemedelsbolaget Eli Lilly och skriver (s. 6):

> ”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.”

Myndigheten skriver vidare:

> ”Företagets avsaknad av 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.”

Och utifrån den här informationen håller sedan det europeiska läkemedelsverket (EMEA, nu EMA) den 25-27 april 2006 muntliga förhandlingar i London med läkemedelsföretaget Eli Lilly. Nu kommer man överens, och nu går det fort. Den 6 juni ges ett godkännande för Prozac. Det är förenat med ”krav” på en mängd uppföljningsstudier – om de säkerhetsfrågor som skulle varit lösta innan ett godkännande gavs.

Det svenska Läkemedelsverket låter på sin hemsida berätta [7]: ”Fontex/Prozac (fluoxetin) godkänns för behandling av depression hos barn och ungdomar”, och säger att EMEA ”beslutat rekommendera att Fontex godkänns för behandling av depression hos barn och ungdomar över åtta års ålder”. Man berättar vidare: ”Den vetenskapliga kommittén, CHMP [Committee for Human Medicinal Products, experterna i EMEA från de olika länderna], slår fast att studier på barn och ungdomar visat att fluoxetin har effekt mot medelsvår och svår depression.”

Man berättar förstås inget om historien ovan. Det står inte heller något i Läkemedelsverkets meddelande om de tidigare använda ’vetenskapliga argumenten’ om att ”Professionen vet att de måste kunna skriva ut något…” (MHRA) [6] och att Prozac bör godkännas eftersom det redan används för barn [Läkemedelsverket] [10].

I sin bedömning från april 2005 berättade Läkemedelsverket också [10] att ett av de tunga skälen till att man skulle godkänna Prozac för barn var att man *då* fick goda möjligheter till ”bättre post marketing-övervakning i dessa grupper och möjligheter att begära ytterligare studier”.

Hur det gick med den saken kan kräva en egen artikel. Den kloka läsaren kan dock få försöka gissa: Gav sig Eli Lilly på att med stor effektivitet göra alla begärda studier som de tidigare inte alls ville göra, nu när Prozac väl godkänts? Satte Läkemedelsverket och Eli Lilly efter godkännandet igång med nya effektiva uppföljningsåtgärder för de barn som fick Prozac?

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

[1] The Independent, *Threat of suicide leads to ban of major antidepressants for children,* 10 december 2003, http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/threat-of-suicide-leads-to-ban-of-major-antidepressants-for-children-576211.html
[2] Medical News Today, *UK - Major antidepressants banned - suicide threat,* 13 december 2003, http://www.medicalnewstoday.com/articles/4861.php
[3] M2 Press Wire, *FDA approves Prozac for pediatric* use, 6 January 2003, http://www.encyclopedia.com/doc/1G1-96148926.html
[4] FDA, *Approval of Prozac for Pediatric Use*, FDA Patient Safety News, 14 April 2003, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=14
[5] EMEA, pressmeddelande, *European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents,* 25 april 2005, http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf
[6] The Independent, *Britain set for clash with Europe over ban on Prozac for under-18s,* 26 april 2005, http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/britain-set-for-clash-with-europe-over-ban-on-prozac-for-under18s-522211.html
[7] Läkemedelsverket, *Fontex/Prozac (fluoxetin) godkänns för behandling av depression hos barn och ungdomar,* 6 juni 2006, http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2006/FontexProzac-fluoxetin-godkanns-for-behandling-av-depression-hos-barn-och-ungdomar/
[8] Dagens Medicin, *Fontex får användas vid depression hos barn,* 6 juni 2006, http://www.dagensmedicin.se/nyheter/2006/06/06/fontex-far-anvandas-vid-dep/index.xml
[9] The Guardian, *Safety alert on adult use of antidepressants,* 14 juni 2004, http://www.guardian.co.uk/news/2004/jun/14/uknews
[10] 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).
[11] Läkemedelsverket, *Farmakologisk behandling av depression hos barn och ungdomar – en uppdatering av kunskapsläget – Behandlingsrekommendation*, maj 2005, http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/depressionbarn.pdf
[12] Holländska läkemedelsverket, *Prozac (fluoxetine) – Paediatric indication, Rapporteurs´ Assessment Report,* 31 oktober 2005.
[13] Holländska läkemedelsverket, *Joint Assessment Report,* 6 februari 2006.