Antidepressiva medel till barn – del II

Prozac till barn – vad hände med uppföljningen?

18 september 2010

Prozac blev godkänt för barn i Sverige och övriga Europa år 2006. **[1, 2]** Flera länder var starkt emot, men de svenska och engelska läkemedelsverken drev på för att Eli Lilly skulle få Prozac godkänt. Det svenska Läkemedelsverket vände på försiktighetsprincipen (när osäkerhet föreligger om ett ämnes farlighet ska det betraktas som farligt tills motsatsen bevisats). Man tyckte att en bra anledning att godkänna Prozac för barn var att man ***efter godkännandet*** kunde begära att läkemedelsbolaget genomförde behövliga studier om säkerhetsfrågor.

Så vad hände med den noggranna uppföljning som var ***ett krav – ett villkor –*** för att Prozac skulle ges godkännande?

Läs först del I av denna smutsiga historia, ***Prozac – hur kunde det bli godkänt för barn i Sverige?*** **http://jannel.se/prozac-till-barn.pdf**

Det holländska läkemedelsverket var alltså år 2005 ansvarigt för bedömningen om Prozac skulle godkännas för barn i Europa. Man fann att medlet ***inte*** kunde godkännas och skrev bland annat om effekterna och skadorna av psykofarmakan:

> **”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.” [3]**

Man var också under bedömningsprocessen mycket kritisk till att läkemedelsbolaget Eli Lilly inte ville göra nödvändiga säkerhetsstudier. Det holländska läkemedelsverket skrev:

> **”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.” [4]**

I del I av denna artikel lät jag i slutet den kloke läsaren 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 för barn? Satte det svenska Läkemedelsverket och Eli Lilly efter godkännandet igång med nya effektiva uppföljningsåtgärder för de barn som fick Prozac?

Det var trots allt så att det svenska Läkemedelsverket redan i början av förhandlingarna om godkännande för Prozac till barn i Europa drev på för ett sådant godkännande. Man kände till de allvarliga signalerna om skador som presenterats i utredningsmaterialet men vände på försiktighetsprincipen – man valde att betrakta preparatet som ofarligt och krävde ett godkännande; säkerhetsfrågorna kunde utredas ***efter*** det att läkemedelsbolaget fått sitt positiva beslut:

Man skrev:

> ”…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 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.**” **[5]**

Och de svenska och engelska läkemedelsverken drev med dessa ”vetenskapliga argument” igenom godkännandet. Prozac godkändes i juni 2006 mot att läkemedelsbolaget Eli Lilly åtog sig att göra de studier som inte gjorts före godkännandet och att säkerställa att barnen som fick Prozac noggrant övervakades för effekter och skador.

Eli Lilly åtog sig i samband med godkännandet **[6]** att bland annat göra följande:

> 1. Undersöka Prozacs effekt på den sexuella utvecklingen hos barn 8-12 år. Det här skulle göras i en amerikansk studie (”TADSjr”) under National Institute of Mental Health (NIMH).
>
> 2. Undersöka hur man kunde använda olika register i Europa för att få fram data om hur Prozac påverkade den sexuella utvecklingen hos barn.
>
> Man skulle också i studier på råttor göra följande:
>
> 4. Undersöka Prozacs effekt på den sexuella utvecklingen.
>
> 5. Undersöka Prozacs effekt på testikelutvecklingen.
>
> 6. Undersöka Prozacs effekt på ”specificerade emotionella beteenden”.

Man skulle således bland annat noga undersöka det som det holländska läkemedelsverket tagit upp om Prozacs ”**inverkan på tillväxt och sexuell utveckling inklusive effekter på fertilitet, och effekter på kognitiv och emotionell utveckling”.**

Vi tar ett stort steg framåt till 2010 och tittar på vad som hände med de stolta åtagandena – de krav, de villkor, som sattes upp för att Prozac överhuvudtaget skulle bli godkänt att användas på barn.

Och vi kan i FASS läsa följande:

> **”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]**

Mer än fyra år efter det att *kraven* om att noga undersöka dessa långtidseffekter sattes upp finns fortfarande ”endast begränsade data” om saken.

Så vad gjorde Eli Lilly egentligen, och vad gjorde de läkemedelsmyndigheter som skulle se till att Eli Lilly uppfyllde kraven?

Eli Lilly skulle först och främst ”Undersöka Prozacs effekt på den sexuella utvecklingen hos barn 8-12 år”. Det skulle göras i samarbete med de forskare som hade utfört studien TADS, Treatment for Adolescents with Depression Study; den studie som Eli Lilly främst använt för att få igenom sitt godkännande av Prozac (se del I).

Forskarna som genomfört TADS skulle med anslag från amerikanska National Institute of Mental Health (NIMH) genomföra en uppföljningstudie för barnen 8-12 år (”TADSjr”). Eli Lilly skulle ”haka på” och som del av denna studie undersöka Prozacs effekter på bland annat könsmognad.

I september 2006 lämnade Lilly in ett förslag på hur man skulle genomföra sina studier. **[8]** Bedömaren på det engelska läkemedelsverket MHRA var inte nöjd och begärde svar på flera frågor. Den 16 november lämnade Lilly sitt svar. **[9]** Bedömaren från MHRA, som uppenbarligen bestämt sig för att göra ett noggrant arbete, var inte alls nöjd. I svaret till Lilly, från den 12 december är den genomgående frasen ”Issue not resolved” och bedömaren avslutade med att skriva att nästan ingen av de ställda frågorna fått ett tillfredsställande svar. **[10]** Den 19 december hade andra bedömare i Europa kommenterat rapporten och en sammanfattande bedömning gavs ut. **[11]** Den 31 januari 2007 svarade så Eli Lilly på bedömarnas kommentarer och frågor. **[12]** Den 1 mars svarade MHRA på Lillys rapport. **[13]** Den 12 mars skickade MHRA ett brev till Lilly för att förklara vad man nu krävde om denna studie. **[14]** Och Lilly svarade den 12 april. **[15]** MHRA skickade igen ut en rapport till övriga europeiska läkemedelsmyndigheter för kommentarer den 23 april. **[16]** Det var bara Italien som svarade och MHRA skickade nu den 2 maj ett nytt brev till Lilly och begärde information. **[17]** Den 21 maj lämnade Lilly informationen. **[18]** Efter ytterligare några korta kommunikationer lämnade så Eli Lilly den 6 juli in det reviderade upplägget av studien. **[19]**

Det hade nu gått över ett år sedan Prozac godkändes för barn och man diskuterade fortfarande *upplägget* av den studie som skulle ge svar på hur Prozac påverkar bland annat könsmognaden hos barn.

Den 19 juli skickade så MHRA ut en ny bedömning för eventuella kommentarer till de europeiska läkemedelsmyndigheterna. Man var nu överens om att hur studien skulle gå till. **[20]** Vad som återstod var att faktiskt *utföra* den studie för vilken man diskuterat upplägget under ett år.

Och det för oss framåt i historien till den 9 september 2009. Nu ger det engelska läkemedelsverket ut en sammanfattning av vad som hänt med studien som Lilly skulle utföra.

Man skriver (s. 3):

> **”TADSjr-studien kommer inte att genomföras på grund av brist på anslag från NIMH, och följaktligen kommer undersökningen av möjliga effekter av fluoxetin-[Prozac/Fontex-] behandlingen på könsmognad, som var del av studien, inte att vara möjlig att genomföra.”**

Ett av de starka krav man satte upp när Prozac godkändes för barn i juni 2006 var som framgått, att denna studie måste genomföras. Man diskuterade sedan upplägget av studien under ett år fram till juli 2007, där bedömaren från det engelska läkemedelsverket var ganska skarp med kraven på hur studien skulle se ut. Och nu, tre år efter godkännandet, konstaterar man att studien inte överhuvudtaget kommit igång – *och inte heller kommer att genomföras*!

Frågan blir förstås: Hur hanterar MHRA och övriga läkemedelsmyndigheter den här situationen? Och svaret blir att de lägger sig platt och inte gör något alls åt saken.

Så här skriver MHRA i rapporten:

> **”Innehavaren av marknadsföringstillståndet [tillverkaren, Eli Lilly] begär därför [på grund av att denna studie inte blev av] att postgodkännande-åtagandet [det krav som skulle uppfyllas efter godkännandet] att kliniskt undersöka effekten av fluoxetin på könsmognad kan betraktas som uppfyllt.” [21]**

Eli Lilly begär med andra ord att kravet i det här området ska anses uppfyllt – *utan att man gjort ett endaste dugg*. De stora bekymmer om Prozacs effekter på barn, som fick den holländska läkemedelsmyndigheten att inte ge godkännande för Prozac, finns kvar i precis lika hög grad som fyra år tidigare. Men ändå begär alltså Lilly att kravet på undersökning av långtidseffekterna i det här området ska ”betraktas som uppfyllt”.

Och vad svarar då det engelska läkemedelsverket? Jo, som följer:

> **”Referenslandet [som koordinerar bedömningen av ett preparat i Europa; i det här fallet England] håller med om att en klinisk studie som ska undersöka effekterna av fluoxetin på sexuell utveckling är avskräckande svår [forbiddingly hard] att genomföra och svår att tolka. Referenslandet rekommenderar därför att bolagets begäran om att uppföljningsåtgärden att kliniskt bedöma effekterna av fluoxetin på sexuell utveckling ska betraktas som uppfylld.”**

Simsalabim, så var kravet borttrollat. Det svenska Läkemedelsverket, som godkände Prozac till barn utifrån att det skulle utföras strikta studier efter godkännandet, har heller inget att invända mot MHRAs trolltrick.

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 att genomföras av den enkla anledningen att de ”ansvariga” läkemedelsmyndigheterna inte begär att sådana ska genomföras.

Hur gick det då med kravet på att ”Undersöka hur man kunde använda olika register i Europa för att få fram data om hur Prozac påverkade den sexuella utvecklingen hos barn”?

Nej, det gick inte heller. Inga sådana lämpliga register fanns enligt Lilly att tillgå. MHRA accepterade också bolagets bedömningar på denna punkt. Det svenska Läkemedelsverket ville i alla fall till sist tycka något om saken, och skickade följande lama kommentar till MHRA och andra 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.” [22] 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* gjorts] kliniskt arbete är nödvändigt.”**

Återstår då de icke-kliniska studier på råttor som Eli Lilly skulle genomföra (Undersöka Prozacs effekt på den sexuella utvecklingen; Undersöka Prozacs effekt på testikelutvecklingen; Undersöka Prozacs effekt på ”specificerade emotionella beteenden”).

Jo, MHRA tar upp data från dessa i sin slutrapport. Man skriver att data från dessa studier har inte gjorts tillgängliga som del av bedömningsproceduren, men säger samtidigt:

> **”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.”**

Eli Lilly har alltså fått bevis för att Prozac ger en fördröjning i den sexuella utvecklingen men har försummat att ta redogöra för orsaksmekanismen.

Vi kan sammanfattningsvis säga att Eli Lilly fick Prozac godkänt i Europa trots att flera länder ansåg att preparatet inte skulle godkännas för barn. Det engelska läkemedelsverket ville inte stöta sig med FDA (som godkänt Prozac för barn 2003) och ville rädda den biologiska psykiatrins sista verktyg (när alla andra antidepressiva medel bannlysts för barn); man skrev att ”professionen” [psykiatrin] *”måste kunna skriva ut något”*. Det svenska Läkemedelsverkets argument var att ett godkännande skulle innebära att man *efter det* kunde begära goda uppföljningsstudier om riskerna och att man *efter det* noggrant kunde följa utvecklingen för de barn som fick pillret.

Som vi sett ovan blev det inget alls med uppföljningsstudierna och det blev heller inget alls med den noggranna uppföljningen av barnen som fick Prozac (genom olika register). Eli Lilly kom undan med att göra *ingenting alls*.

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.

Kan läkemedelsmyndigheternas svek mot barnen bli mycket värre?

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

[1] 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/
[2] 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
[3] Holländska läkemedelsverket, *Prozac (fluoxetine) – Paediatric indication, Rapporteurs´ Assessment Report,* 31 oktober 2005, http://jannel.se/ProzacDutchAsessement31October2005.pdf
[4] Holländska läkemedelsverket, *Joint Assessment Report,* 6 februari 2006, http://jannel.se/Prozac-JointAssessmentReport6February2006.pdf
[5] 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
[6] Eli Lilly, *Letter of Undertaking*, den 31 maj 2006.
[7] FASS, produktresumé Fontex, besökt den 18 september 2010, http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=19961108000027&DocTypeID=6
[8] Eli Lilly, *Draft Protocol, TADSjr*, 29 september 2006, http://jannel.se/Prozac.Lilly_DraftProtocol_TADSjr-sexmaturation29Sept2006.pdf
[9] Eli Lilly, *Response to Qs on TADS*, 16 november 2006, http://jannel.se/Prozac-Lilly-ResponseQs-TADSjr16nov2006.pdf
[10] MHRA, *Response Assessment Report*, 12 december 2006, http://jannel.se/Prozac-MHRA-ResponseToLillyon%20SexualMaturation12Dec2006.pdf
[11] MHRA, *Revised Response Assessment Report*, 19 december 2006, http://jannel.se/Prozac-MHRA-ResponseToLillyon%20SexualMaturationREV19Dec2006.pdf
[12] Eli Lilly, *Response to MHRA*, 31 januari 2007, http://jannel.se/Prozac-Lilly-RegulatoryResponsetoMHRA-sexual-maturation31Jan2007.pdf
[13] MHRA, *Response Assessment Report 2*, 1 mars 2007, http://jannel.se/Prozac-MHRA-assessment%20of%20responses2-sexmaturation1March2007.pdf
[14] MHRA, *Request for Information*, 12 mars 2007, http://jannel.se/Prozac-MHRA-RequestInformation12March2007.pdf
[15] Eli Lilly, *Response to MHRA*, 12 april 2007, http://jannel.se/Prozac-LillyRegulatoryResponeMHRA-12April2007.pdf
[16] MHRA, *Assessment Report*, 23 april 2007, http://jannel.se/Prozac-MHRA-AssessmentofResponses3-23April2007.pdf
[17] MHRA, *Request for Information*, 2 maj 2007, http://jannel.se/Prozac-MHRA-ResquestForFurtherInformation-2May2007.pdf
[18] Eli Lilly, *Response to MHRA*, 21 maj 2007, http://jannel.se/Prozac-Lilly-RegulatoryResponseMHRA21May2007.pdf
[19] Eli Lilly, *Revised Draft Protocol, TADSjr*, 6 juli 2007, http://jannel.se/Prozac-LillyProtocolTADSjr-SexMat6July2007.pdf
[20] MHRA, *Final Assessment Report*, 19 juli 2007, http://jannel.se/Prozac-MHRA-FINAL-AssessmentofResponses19July2007.pdf
[21] MHRA, *Assessment Report*, 9 september 2009, http://jannel.se/Prozac-MHRA.AssessmentReport9Sept2009.pdf
[22] Läkemedelsverket, *Dear Colleagues,* 21 september 2009, http://jannel.se/Prozac-LV-FollowUp21Sept2009.pdf