

Till: Direktør Audun Hågå Legemiddelverket

Kopia: Avdelningsdirektør Elisabeth Bryn, seksjonschef Kristin Svanqvist, seksjonschef Seline Knuettel-Gustavsén

Hotar avsløjet om Ritalin og aggression Norges "utrikespolitiske interessen"?

Legemiddelverket struntade i alle aggressionsrelaterede skadevirkninger i Novartis studiedata om Ritalin for voksne

29 mars 2015

Legemiddelverket vet sedan tidigare at Concerta (metylfenidat) *orsakar* aggressioner og forsterkede aggressioner hos voksne. Men nar myndigheten utredde Novartis ansokan om at fa Ritalin godkant for voksne lat man bli at stille naragra kritiske fragor. Nu visar en analys av Novartis inlamnade studier at Ritalin (samma farmakologiske substans som Concerta) i minst lika hog grad som Concerta orsakar aggressionsrelaterede skadevirkninger hos voksne.

Legemiddelverket vet at Concerta (i lakemedelsbolaget Janssens samlede dubbelblinde studier) gav voksne med diagnosen ADHD en 2,3 ganger sa hog risk at drabbas av "aggressionsrelaterede biverkninger". 71 av 596 forsokspersoner (11,9 %) ur Concertagruppen drabbades av aggressioner (gentemot 17 personer, 5,5 %, ur placebogruppen); 13 personer ur Concertagruppen fikk avbryta studierne pa grund av dessa biverkninger gentemot inga i placebogruppen. Den utredande lakemedelsmyndigheten, engelske MHRA, tog fram dessa oppgifter efter at ha stilt krav pa Janssen om at fa klarlagganden om det av lakemedelsbolaget inlamnede materialet. Man drog slutsatsen (2011), bland annat utifran ovanstende, at Concerta skulle *underkennas* for voksne.

Nar Legemiddelverket 2014 *godkande* Ritalin (samma farmakologiske substans som Concerta) for voksne gjordes ingen motsvarande utredning av aggressionsrelaterede biverkninger. Det *sjalvklare* borde ha varit at gore samme kritiske granskning av Novartis studier om Ritalin som gjordes av Janssens Concertastudier. Men den tyske lakemedelsmyndigheten BfArM og Legemiddelverket stiltte inte dessa fragor, og Ritalin blev godkant – *utan at naragra problem runt aggressioner framkommit*.

Jag stiltte i somras foljende kritiske fragor till Legemiddelverket om saken, og fikk (i rott) svar av seksjonschef Seline Knuettel-Gustavsén:

1. Har inte SLV i sin utredning av Novartis ansokan om Ritalin for voksne funnit bevis pa at preparatet, precis som Concerta, orsakar *aggressioner* hos voksne (var finns i sa fall dette beskrivet)? *Dersom dette er tilfelle star det beskrevet i FVAR og PVAR* [FVAR= Final Variation Assessment Report, den slutlige bedomningsrapporten; PVAR=Preliminary Variation Assessment Report, den preliminare bedomningsrapporten]
2. Jag antar at svaret ar ja, og fragar da: Var det lika stor risk for de voksne i studierne av Ritalin at drabbas av aggressioner som det var i studierne av Concerta (en 116 % hogre risk)? *Dersom dette er tilfelle star det beskrevet i FVAR og PVAR*
3. Hur naragra av forsokspersonerne som fikk Ritalin drabbades av sa allvarlige former av aggression at de var tvungne at tas ur studien (det var alltsa 13 av de 596 forsokspersonerne i Concertagruppen for vilket dette gallde)? *Dersom dette er tilfelle star det beskrevet i FVAR og PVAR*
4. Om skillnaden ar stor mellom frekvensen av aggression i Ritalinstudierne gentemot Concertastudierne, hur kommer det sig? Beror det pa at Novartis har analyserat og kodat effekterne av skadevirkningen pa annat satt an vad Janssen gjorde (som "irritabilitet" i stillet for "aggression") eller beror det pa at lakemedelsmyndigheten (BfArM) inte har stilt samme ingaende fragor till Novartis om saken som MHRA gjorde till Janssen? *Legemiddelverket kjenner ikke til studier hvor Ritalin har blitt sammenliknet med Concerta. Det er vanskelig a vurdere resultatene av to forskjellige studier opp mot hverandre fordi studie design kan vare sa forskjellig at resultatene ikke kan tolkes opp mot hverandre. Vi har derfor ikke grunnlag til a svare pa sporsmal 4.*

Det hemliga spelet runt skadeverkningarna – där avslöjanden verkar hota Norges "utrikespolitiska intressen"

Legemiddelverket ville sommaren 2014 inte lämna ut de utredningsdata som framkommit i den preliminära och slutliga utredningsrapporten [PVAR=Preliminary Variation Assessment Report; FVAR=Final Variation Assessment Report]. Legemiddelverket hävdade att ett utlämnande av de bedömningar av effekt- och skadeverkningsdata som fanns i rapporterna inte fick ske med "hensyn till Norges utenrikspolitiske interesser".

Det visade sig att den tyska läkemedelsmyndigheten BfArM kontaktat sina advokater som gett rådet att dessa data inte borde utlämnas av Norge – data i rapporterna sades vara företagshemligheter som Novartis inte ville få utlämnade. Och Legemiddelverket gjorde uppenbarligen bedömningen att ett utlämnande av uppgifterna var så allvarligt att det skulle hota Norges relationer med främmande land (Tyskland).

Hursomhelst så fick jag till sist tillgång till handlingarna: Jag kunde se att Legemiddelverket inte ställt de *självklara* kritiska frågorna, inte begärt att en motsvarande analys av exempelvis aggressionsrelaterade skadeverkningar, som den som gjordes i fallet med Concerta, blev utförd.

Och Ritalin blev utifrån denna undermåliga, okritiska analys godkänt för vuxna i Norge.

Vad visade då grundläggande forskningsdata om aggressioner och Ritalin?

Det tog lång tid att få kunskap om de faktiska förhållandena, men nu vet vi följande:

När studierna av Ritalin analyseras *på samma sätt* som studierna av Concerta, blir resultatet att Ritalin, *i lika hög grad* som Concerta, *orsakar* aggressionsrelaterade skadeverkningar. Skillnaden var bara att utredande läkemedelsmyndigheter inte begärde några klarlägganden av Novartis vilseledande presentation.

Analysen av Novartis *Clinical Study Report* – utifrån samma termer om aggressionsrelaterade biverkningar som användes vid Concertautredningen – visar följande:

Ritalin orsakade *i lika hög grad* som Concerta aggressionsrelaterade biverkningar på vuxna, och allvarligare aggressioner var tydligt kopplade till högre dos.

Den dubbelblinda 9-veckorsstudien på 725 personer (544 fick Ritalin 40, 60 eller 80 mg, 181 fick placebo), som låg till grund för Legemiddelverkets godkännande av Ritalin på vuxna, visade följande:

- 13,6 % (74/544) av de som fick Ritalin drabbades av aggressionsrelaterade biverkningar;
- 5,5 % (10/181) i placebogruppern angavs ha fått dessa biverkningar;
- Det var alltså 2,5 gånger högre risk för personer i Ritalingruppen att drabbas av aggressionsrelaterade biverkningar jämfört med dem som fick placebo;
- 14 av de 74 personerna i Ritalingruppen drabbades av så allvarliga aggressionsrelaterade biverkningar att de fick avbryta studien;
- 1 av de 10 personerna i placebogruppern, som angavs ha fått sådana biverkningar, fick avbryta på grund av dessa;
- 9 av de 14 personer (64 %) i Ritalingruppen som fick avbryta studien på grund av aggressionsrelaterade biverkningar, gjorde det på dosen 80 mg. Det fanns med andra ord ett klart samband mellan allvarligare aggressioner och högre dos.

Sammantaget vet vi alltså att i de dubbelblinda studierna av *metylfenidat* (Concerta, Ritalin) på vuxna, fick 1140 personer den aktiva drogen och 490 fick placebo, och att ett avgörande resultat var:

- 145 av de personer som fick den aktiva drogen (12,7 %) drabbades av aggressionsrelaterade biverkningar; 27 personer som fick placebo (5,5 %) angavs ha fått liknande biverkningar;
- Det var 2,3 gånger högre risk för personer som fick Ritalin/Concerta att drabbas av aggressionsrelaterade biverkningar jämfört med dem som fick placebo;
- 27 av de personer som fick den aktiva drogen fick avbryta studierna på grund av dessa biverkningar, 1 person som fick placebo angavs ha fått avbryta på grund av sådana;
- Det fanns ett klart samband mellan högre dos och allvarigare aggressioner.

Det står helt klart att de vuxna patienter som får Ritalin och Concerta *inte* ges denna information av sina läkare och att den inte framgår i publicerade data om studierna – *vilket bekräftats av det svenska Läkemedelsverket*.

I de vetenskapliga artiklarna om studierna – som Janssen (Concerta) och Novartis (Ritalin) ligger bakom – *finns inte ett ord* om de allvarliga biverkningsdata jag tar upp ovan.

Legemiddelverket har alltså tillåtit aktuella läkemedelsbolag och forskare att komma undan med *forskningsfusk* – att i publicerade vetenskapliga artiklar undanhålla ovan beskrivna vitala data om aggressionsrelaterade skadeverkningar, och på så sätt vilseleda läkare; myndigheten har inte gjort en kritisk granskning av de forskningsdata man har tillgång till, har således inte beskrivit de ovanstående resultaten för läkare och patienter, och har inte gett ut de befogade allvarliga varningarna.

Med tanke på hur många vuxna som nu får Concerta och Ritalin i Norge, kan vi förvänta oss att det i ett stort antal fall inträffar aggressionsrelaterade händelser – som alltså *orsakats* av det psykiatriska preparat som personerna fått. Och det utan att varken läkare eller patienter blivit varnade för denna skadeverkning.

Det vilar alltså ett tungt ansvar på Legemiddelverket att nu åtgärda den situation man skapat.

Vänliga hälsningar

Janne Larsson
Skribent/Researcher
(Snöbollsgränd 22
129 45 Hägersten
Sverige)