Till Jens Heisterberg, Danmarks representant i CHMP
Kopia: Generaldirektör Else Smith Sundhetsstyrelsen

18 juni 2013

Om Sundhetsstyrelsens hemliga råd till Novartis för godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark

Jag sitter med ett hemligstämplat protokoll min hand - ett möte mellan Sundhetsstyrelsen och Novartis. På mötet ger myndigheten Novartis tips om hur bolaget ska göra för att få igenom ett godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark. Är det så här det går till när psykiatriska preparat bedöms vara ”säkra och effektiva”?

Det är känt att läkemedelsbolaget Novartis valt ut några välvilligt sinnade länder i Europa för sin ansökan om att få Ritalin godkänt för vuxna. Det är länder, som man uttrycker sig, är ”on board with adult ADHD”. Och till de länderna hör absolut Danmark, Sverige, Tyskland. Syftet är att driva igenom ett godkännande i dessa välvilliga länder, för att sedan utnyttja det godkännandet till att få ut Ritalin (metylfenidat) i övriga länder i Europa.

Jag tycker det är fantastiskt att läsa hur Sundhetsstyrelsen ger goda råd till Novartis för hur man bäst får igenom godkännandet av Ritalin i Danmark – många tror säkert felaktigt att det är de klara vetenskapliga bevisen, som framkommer när studierna är färdiga, som avgör godkännandet.

Uppenbarligen bekymrar sig Sundhetsstyrelsen för vad media skriver om ADHD-medicinering i Danmark, även om den exakta oron är hemligstämplad. Det är svårt att förstå vilka PR-råd Sundhetsstyrelsen gett till Novartis för att förbättra mediarelationerna. Vi kan bara läsa:

In Denmark there is a lot of media focus on [redacted] at present [redacted] status of the patients during the study

Sundhetsstyrelsen berättar för Novartis att man tycker att deras plan ser bra ut. Det räcker att man inkluderar 300 patienter i studierna, 100 av dem för en lite längre tid. Myndigheten skriver att det är lite lågt **”but depending on safety findings this can be acceptable, since methylphenidate has been used for many years”.** Sundhetsstyrelsen berättar vidare för Novartis **”the importance they will place on safety”,** och avslutar också med att säga: **”Safety will be the focus of the assessment.”**

Och nu kommer mina frågor till dig och Sundhetsstyrelsen – om just ”safety”:

Hur kan myndigheten ens tänka på att godkänna ett metylfenidatpreparat för vuxna med tanke på vad som framkommit i utredningen om Janssens studier av det närmast identiska preparatet Concerta?

Du och Sundhetsstyrelsen vet naturligtvis mycket väl att den omfattande europeiska utredningen av Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna slutade med att man fann att metylfenidatpreparatet hade ”en negativ nytta-riskbalans” för vuxna och måste ges **underkänt**.

Jag klistrar här in den belysande tabell som Janssen tvingades lämna in om vad som framkommit i de sammantagna studierna av Concerta. Notera att det här rör sig om **dubbelblinda kontrollerade studier där 905 personer fick Concerta/placebo. Notera att de inlämnade sammanlagda studierna för Concerta involverade 1369 personer.**

Table 59. Number (%) of Subjects With an Important Adverse Event by Adverse Event Category of Special Interest and by Treatment Group
(CONCERTA EU SCS: All Treated Subjects Analysis Set)

Adverse Event Categories of Special Interest	Placebo (N=309) n (%)	DB CONCERTA (N=596) n (%)	Total CONCERTA (N=1369) n (%)
Total no. subjects with Adverse Events	87 (28.2)	307 (51.5)	815 (59.5)
Hypertension	12 (3.9)	32 (5.4)	136 (9.9)
Tachycardia	0	36 (6.0)	81 (5.9)
Raynaud's phenomenon	2 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.4)
Psychosis/mania	3 (1.0)	17 (2.9)	45 (3.3)
Anorexia	23 (7.4)	174 (29.2)	394 (28.8)
Migraine	6 (1.9)	7 (1.2)	25 (1.8)
Repetitive behaviours	0	1 (0.2)	1 (0.1)
QT prolongation	1 (0.3)	0	4 (0.3)
Arrhythmias	11 (3.6)	80 (13.4)	240 (17.5)
Cerebrovascular disorders	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Aggression	17 (5.5)	71 (11.9)	202 (14.8)
Hostility	0	3 (0.5)	11 (0.8)
Depression	32 (10.4)	100 (16.8)	270 (19.7)
Suicidality	0	1 (0.2)	3 (0.2)
Tics/tourette's syndrome/dystonias	4 (1.3)	25 (4.2)	72 (5.3)
Carcinogenicity	0	0	5 (0.4)
Withdrawal syndrome	0	1 (0.2)	1 (0.1)

I läkemedelsbolagets **tre bästa** studier av Concerta på vuxna, de som Janssen noggrant valt ut för sin ansökan, framkom alltså följande skador i de **kortsiktiga studierna** på upp till 13 veckor, när Concerta jämfördes med sockerpiller:

- De personer som fick Concerta hade en **270 procent högre risk** att drabbas av skador på **hjärt-kärlsystemet i form av hjärtarytmier** (och en än högre risk för takykardi);
- De personer som fick Concerta hade en **116 procent högre** risk att drabbas av **aggression**;
- De personer som fick Concerta hade en **62 procent högre** risk att drabbas av **depression**;
- De personer som fick Concerta hade en **225 procent högre risk** att drabbas av **neurologiska skador i form av dystonier** (som ofrivilliga muskelrörelser, tics);
- De personer som fick Concerta hade en **190 procent högre** risk att drabbas av **mani/psykos**;
- De personer som fick Concerta hade en **295 procent högre risk** att drabbas av **aptitlöshet**.

De europeiska läkemedelsmyndigheterna krävde i juli 2010, efter att ha analyserat Janssens sammantagna studier, följande: ”Risken för ångest/ångeststörningar, depression, aggression, agitation, rastlöshet, självmordsrelaterade händelser, psykos, manier/villfarelser, minskad aptit, kliniskt betydelsefull viktminskning, hjärtarytmier, tics/förvärrande av tics eller Tourettes syndrom, borde tillföras Säkerhetsspecifikationen som Viktiga Identifierade Risker [Important Identified Risks].” För att undvika den stora PR-skandalen fann Janssen det för gott att i det läget dra tillbaka sin ansökan.

Naturligtvis har Ritalin samma skadeverkningar som Concerta. Dessa allvarliga skadeverkningar har redan bevisats. Så hur kan Sundhetsstyrelsen, när man nu vill godkänna Ritalin, bortse från de allvarliga skadorna som framkommit i den 2011 avslutade utredningen om Concerta?

Jag vill också avslutningsvis informera om den unika studie om metylfenidats långsiktiga effekter som presenterats nyligen. Det är omöjligt att behandla Novartis ansökan om Ritalin till vuxna utan att ha tagit full hänsyn till vad som framkommit i denna studie. Sundhetsstyrelsen har, som det framkommer på mötet med Novartis, gett råd om den ”withdrawal study” som ska bevisa Ritalins långsiktiga positiva effekt. Låt mig få påpeka det ytterst bedrägliga i denna studieutformning. Volkow/Swanson har i den nya studien visat att **metylfenidat åstadkommer skadliga förändringar i hjärnan vid långtidsbehandling (ett år).**

Det är med andra ord denna förändring vi ser när placebo abrupt sätts in efter långtidsbehandling med Ritalin. Se artikeln “Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder”, in PLOS ONE, 15 May 2013, http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063023

Vänliga hälsningar

Janne Larsson
skribent
Stockholm