Till Läkemedelsverket

Bekräftelse på vad som står i överenskommelsen mellan Janssen och läkemedelsmyndigheten om varningar och utskrivning av Concerta till vuxna

10 oktober 2014

Jag vill med detta brev bara få en *bekräftelse* på att följande står i den europeiska utredning som följde på Janssens ansökan om att få ADHD-preparatet Concerta godkänt för vuxna i Europa (inklusive Sverige).

Det dokument som det gäller är läkemedelsbolaget Janssen-Cilags (numera Janssen) respons på kraven från flera läkemedelsmyndigheter på att utfärda varningar om vad som framkommit i de dubbelblinda studierna av Concerta på vuxna, och den överenskommelse som fattades om dessa punkter.

Dokumentet har namnet **”Response to the 26 April 2011 Final Variation Assessment Report and Day 115 CMS comments”**, och är skrivet den 20 maj 2011.

Jag vill av Läkemedelsverket ha en enkel bekräftelse på att följande är ordalydelsen i dokumentet (som i sin helhet finns att läsa på följande länk http://jannel.se/Concerta.Janssen.Response.pdf):

1. På sidan 6 i dokumentet, om ”Anxiety, agitation and tension”, står följande:

> **16. The current warning in section 4.4 of the proposed SPC entitled “Anxiety, agitation and tension” is inadequate, as the adult studies show a clear potential for de novo anxiety and agitation in patients treated with Concerta. The warning should be modified to reflect the evidence for the risk of new-onset anxiety, tension and agitation and made more prominent.**

Och som respons på varför denna varning inte ska utfärdas svarar tillverkaren av Concerta, läkemedelsbolaget Janssen följande:

> The Company no longer seeks an extension of the indication to include adults with ADHD, and considers no further action is necessary for this point.

Bolaget skriver vidare under samma punkt följande:

> In line with the proposed SmPC, those patients with ADHD who would be considered for continuation of treatment into adulthood must have previously been treated with methylphenidate and continue to show an adequate response and acceptable tolerability. Adult patients who continue to receive CONCERTA and thus have previously tolerated treatment with methylphenidate would not be expected to be at a substantially increased risk of new-onset anxiety, agitation, and tension relative to children and adolescents. Therefore it is unlikely that these symptoms would emerge for the first time in individual patients with ADHD who continue to receive CONCERTA into adulthood.

Läkemedelsbolaget skriver alltså: ”I överensstämmelse med den föreslagna produktresumén [för Concerta], så måste de patienter med ADHD som kan komma i fråga för fortsatt behandling in i vuxenålder, tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att visa ett adekvat gensvar och acceptabel tolerans. Vuxna patienter som fortsätter att få Concerta och sålunda tidigare har tolererat behandling med metylfenidat kan inte förväntas att substantiellt ha en ökad risk för nyuppträdande ångest, agitation och spänning jämfört med barn och ungdomar. Det är därför osannolikt att dessa symtom kommer att uppträda för första gången hos enskilda patienter med ADHD som fortsätter att få Concerta in i vuxenålder.”

Kan Läkemedelsverket bekräfta att Janssen, om anledningen till att man inte behöver införa den föreslagna varningen om ”ångest, agitation och spänning”, skriver att ”those patients who would be considered for continuation of treatment into adulthood must have previously been treated with methylphenidate and continue to show adequate response and acceptable tolerability.”

2. På sidan 12-13 i dokumentet, om ”Aggressive and hostile behaviour”, står följande:

Aggressive and hostile behaviour

'The emergence or worsening of aggression or hostility can be caused by treatment with stimulants. Patients treated with methylphenidate should be closely monitored for the emergence or worsening of aggressive behaviour or hostility at treatment initiation, especially when treatment during childhood/adolescence is continued into adulthood, at every dose adjustment and then at least every 6 months and every visit. Physicians should evaluate the need for adjustment of the treatment regimen in patients experiencing behaviour changes.'

Och som respons på varför denna varning inte ska utfärdas svarar tillverkaren av Concerta, läkemedelsbolaget Janssen följande:

> The Company does not accept the proposed wording under the 'Aggressive and hostile behavior' sub-heading.

Bolaget skriver vidare i samma svar följande:

In line with the proposed SmPC those patients with ADHD who would be considered for continuation of treatment into adulthood must have previously been treated with methylphenidate and continue to show an adequate response and acceptable tolerability. Adult patients who continue to receive CONCERTA and thus have previously tolerated treatment with methylphenidate would not be expected to be at a substantially increased risk of new-onset aggressive and hostile behavior relative to children and adolescents. Therefore it is unlikely that these symptoms would emerge for the first time in individual patients with ADHD who continue to receive CONCERTA into adulthood.

Läkemedelsbolaget skriver alltså: ”I överensstämmelse med den föreslagna produktresumén [för Concerta], så måste de patienter med ADHD som kan komma i fråga för fortsatt behandling in i vuxenålder, tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att visa ett adekvat gensvar och acceptabel tolerans. Vuxna patienter som fortsätter att få Concerta och sålunda tidigare har tolererat behandling med metylfenidat kan inte förväntas att substantiellt ha en ökad risk för nyuppträdande av aggressivt och fientligt beteende jämfört med barn och ungdomar. Det är därför osannolikt att dessa symtom kommer att uppträda för första gången hos enskilda patienter med ADHD som fortsätter att få Concerta in i vuxenålder.”

Kan Läkemedelsverket bekräfta att Janssen, om anledningen till att man inte behöver införa den föreslagna varningen om ”aggressivt och fientligt beteende”, skriver att ”those patients who would be considered for continuation of treatment into adulthood must have previously been treated with methylphenidate and continue to show adequate response and acceptable tolerability.”

3. I den produktresumé som blev resultatet efter utredningen (2010-2011) av Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna, stod (sektion 4.4):

Aggressive or hostile behaviour

The emergence or worsening of aggression or hostility can be caused by treatment with stimulants. Patients treated with methylphenidate should be closely monitored for the emergence or worsening of aggressive behaviour or hostility at treatment initiation, at every dose adjustment and then at least every 6 months and every visit. Physicians should evaluate the need for adjustment of the treatment regimen in patients experiencing behaviour changes.

Anxiety, agitation or tension

Methylphenidate is associated with the worsening of pre-existing anxiety, agitation or tension. Clinical evaluation for anxiety, agitation or tension should precede use of methylphenidate and patients should be **regularly monitored for the emergence or worsening of these symptoms during treatment, at every adjustment of dose and then at least every 6 month or every visit.**

Nuvarande, motsvarande text (10 oktober 2014) här hämtad från engelska eMC (electronic Medicines Compendium) https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8382 (där samma text finns i svenska FASS) lyder:

Aggressive or hostile behaviour
The emergence or worsening of aggression or hostility can be caused by treatment with stimulants. Patients treated with methylphenidate should be closely monitored for the emergence or worsening of aggressive behaviour or hostility at treatment initiation, at every dose adjustment and then at least every 6 months and every visit. Physicians should evaluate the need for adjustment of the treatment regimen in patients experiencing behaviour changes bearing in mind that upwards or downwards titration may be appropriate. Treatment interruption can be considered. (uppdatering i rött).

Anxiety, agitation or tension
Methylphenidate is associated with the worsening of pre-existing anxiety, agitation or tension. Clinical evaluation for anxiety, agitation or tension should precede use of methylphenidate and patients should be **regularly monitored for the emergence or worsening of these symptoms during treatment, at every adjustment of dose and then at least every 6 months or every visit.**

Kan Läkemedelsverket bekräfta att de i punkt 1 och 2 föreslagna varningar vad gäller vuxna inte fanns med i den produktresumé för Concerfta som blev resultatet av utredningen 2010-2011, och inte heller idag finns införd i produktresumén.

Ser fram mot en enkel bekräftelse – och ingenting annat – på att texten lyder som jag skrivit i punkterna 1-3 ovan.

Vänliga hälsningar
Jan Larsson
skribent