Lena Björk, direktör utredning och regulatorisk administration, Läkemedelsverket
Kopia: Christina Åkerman, generaldirektör Läkemedelsverket
Kopia: Folkhälsoinstitutet, socialdepartementet, Socialstyrelsen
Kopia: Media

Angående nya uppgifter om Concerta och varningar om skadeverkningar

Bästa Lena,

3 februari 2012

Jag tackar för Läkemedelsverkets bekräftelse på att ”**Citaten i fråga 1 och 2 [se nedan] är korrekt återgivna”**.

Jag vet dock inte om Läkemedelsverket helt inser vad det betyder och hur allvarligt detta är.

Vad som faktiskt **står** i de av mig citerade styckena är att Janssen-Cilag förhandlat fram att de, i de nya studierna bevisade skadeverkningarna (”aggression”; ”ångest, agitation, spänning”) av Concerta, **INTE** behöver kommuniceras till VUXNA, **eftersom** det i alla fall inte är aktuellt att skriva ut Concerta till vuxna!

De **ENDA** vuxna som kan kan komma i fråga (“who would be considered”) för behandling i vuxenålder, är, **står** det, de som fått Concerta före 18 års ålder och då inte drabbats av ”aggression”; ”ångest, agitation, spänning”. Janssen-Cilag och de europeiska läkemedelsmyndigheterna kommer fram till att det därför inte är troligt (“unlikely”) att **dessa** patienter drabbas av de nämnda skadorna.

MEN vad som inte bara är troligt, utan helt säkert, är att VUXNA kommer att drabbas av ”aggression”; ”ångest, agitation, spänning”. Det framgår glasklart i den europeiska utredningen: **”Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression.”** [PVAR, s. 112, se länk under 1 nedan.] **”Det främsta nya säkerhetsproblemet från studiedata är runt frekvensen av psykiatriska skadeverkningar och att dessa ofta är de novo [nya]. Vad som särskilt bör noteras är antalet fall av ångest men också att förekomsten av depression och av aggressiva och fientliga beteenden är förhöjd.”** [PVAR, s. 66, se länk under 1 nedan.]

Läkemedelsverket har tidigare bekräftat riktigheten i att man in den europeiska utredningen kommit fram till följande: **71 av 596 försökspersoner (12 %) ur Concertagruppen hade i Janssen-Cilags nya studier drabbats av aggressioner** [PVAR, s. 64, se länk under 1 nedan.] Man fann att **13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta fick *avbryta* [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – inga i placebogruppen (309 personer).** [FVAR1, s. 12, se länk under 1 nedan.]

Och det är så sant som Janssen-Cilag och de europeiska läkemedelsmyndigheterna (ledda av engelska MHRA) säger, att man **inte** skulle behöva ge ut dessa varningar till vuxna om inga vuxna kunde komma i fråga att få Concerta. Då vore det helt riktigt inga problem. Inga piller skrivs ut till dem som bevisats kan komma till skada; inga varningar behöver ges ut för dessa.

MEN nu är det ju så att Läkemedelsverkets psykiatiska konsulter och högre tjänstemän på myndigheten, anser att **massor** av vuxna inte bara kan ”komma ifråga”, utan också bör få Concerta. Läkemedelsverket har, med passivt stöd av Socialstyrelsen, sett till att Janssen-

Cilag åren 2007-2011 kunnat sälja Concerta **för vuxna** i Sverige för 420 miljoner kronor – nästan en halv miljard. **[2]** Och det av ett piller som aldrig varit godkänt för denna målgrupp.

Vi kan från den europeiska utredningen av Janssen-Cilags korttidsstudier (5-, 7-, och 13-veckorsstudier) räkna ut följande:

I studierna kom man fram till att **11,9 procent (71 personer) av de vuxna som fick Concerta drabbades av aggressioner och fientlighet** (mot de 5,5 procent i placebogruppen som uppvisade sådana beteenden). Väl att betänka är att **tre gånger fler** av dem som fick Concerta, jämfört med dem som fick placebo, uppvisade **medelsvåra eller allvarliga aggressioner**. [FVAR1, s. 12, se länk under 1 nedan.]

I Sverige fick år 2010 runt 18 000 vuxna metylfenidat **[3]** (de flesta Concerta). År 2011 steg förskrivningen till vuxna, i dygnsdoser räknat, med 32 procent. **[2]** Under 2011 fick 23 108 vuxna metylfenidat i Sverige. **[3]**

Att döma av Janssen-Cilags studier skulle närmare 1500 vuxna (6,4 procent) i Sverige förra året ha drabbats av aggressioner och fientlighet, eller ökade sådana, direkt ORSAKAT av det narkotiska preparatet.

INGA av dessa vuxna fick veta att deras (ökade) aggressioner och fientlighet var **ORSAKADE** av den ”medicin” de fick utskriven. I stället kunde deras psykiatriker mycket väl, med stöd av vad Janssen-Cilags finansierade psykiatriker berättat i ”Consensus-uttalandet om vuxen-ADHD”, säga att metylfenidat **”förbättrar … problem som … aggressionsutbrott”**. **[4]**

INGA av dessa vuxna fick heller veta att det i Janssen-Cilags studier framkommit att det var en **mer än tre gånger så hög risk för dem som fick Concerta att drabbas av ångest, agiterade tillstånd och spänning jämfört med dem som fick placebo.**

Det är fullständigt obegripligt att Läkemedelsverket kan tillåta att denna information undanhålls läkare, patienter och politiker i Sverige.

Myndigheten har varit med om att ”förhandla bort” dessa varningar – med argumentet att vuxna i alla fall inte kan komma i fråga för att få Concerta (när det nu bevisats att preparatet har en negativ nytta/risk-balans för vuxna).

Samtidigt berättar Läkemedelsverket – som du Lena – att vuxna visst kan få Concerta utskrivet även om de inte fått det som barn. Du skriver (27 januari) till och med att läkare utifrån **”vetenskap”** kan behandla vuxna med Concerta **”utan krav på tidigare insatt behandling”**.

Du skriver i ditt brev (nedan) att det redan står varningar om ”Aggressivt eller fientligt beteende” och om ”Ångest, agitation eller spänning” i produktresumén för Concerta. **Men** som du så väl vet har **dessa varningar** varit med en längre tid (sedan EU-kommissionen den 27 maj 2009 beslutade om förstärkt varningstext för alla metylfenidatprodukter).

Det jag refererar till ovan är **de nya studierna på VUXNA som visat ett direkt ORSAKSSAMBAND mellan Concerta och de nämnda skadeverkningarna och att det**

”främsta nya säkerhetsproblemet från studiedata är runt frekvensen av psykiatriska skadeverkningar och att dessa ofta är de novo [nya]”.

Jag får avhålla mig från att ta till kraftord som svar på ditt argument om varför Läkemedelsverket undanhåller dessa allvarliga data om frånvarande positiva effekter och skadeverkningar från läkare, patienter och politiker. Du säger (nedan) att skälet är: **”Sådan information kan emellertid uppfattas som en sanktion av användning utanför godkänd indikation och bör endast komma ifråga om produktresumén är klart otillräcklig.”**

”… som en sanktion av användning utanför godkänd indikation …”?? Ja, vad ska vi då säga om din och Läkemedelsverkets kommunikation om att Concerta kan skrivas ut till vuxna med stöd i ”vetenskapen”? Vad ska vi säga om Läkemedelsverkets protest mot EU-kommissionens beslut att inte vuxenpsykiatriker får skriva ut metylfenidat (se mitt tidigare brev av den 14 januari: http://jannel.se/LV.ConcertaVuxna.pdf)? Vad ska vi säga om de påståenden som gjorts och görs från Läkemedelsverkets psykiatriska konsulter om att Concerta i själva verket **”förbättrar … problem som … aggressionsutbrott”**, när den europeiska utredningen visat att Concerta **ORSAKAR** aggression och fientlighet?

Jag har just idag fått veta att **ingen enda handling** inkommit till eller upprättats av Läkemedelsverket i den **påstått** existerande utredningen om hur det kommer sig att förskrivningen av Concerta och andra metylfenidatprodukter till vuxna har exploderat (den enda existerande handlingen är mitt bidrag till utredningen). Det finns med andra ord ingen utredning – inte heller den befogade internutredningen.

Nivån av Läkemedelsverkets utredningsverksamhet kan kanske bäst illustreras av specialistläkare Jane Ahlqvist Rastads uttalande i Dagens Medicin i veckan. I artikeln ”ADHD-medel in på topplistan” säger hon: ”När det gäller Concerta tittar vi tillsammans med Socialstyrelsen närmare på hur man kan förklara ökningen. Det kan vara en mix av att användning och pris gått uppåt, säger Jane Ahlqvist Rastad.” (Det finns alltså inte en enda handling upprättad runt detta tittande med Socialstyrelsen; det finns ingen undersökning.)

Kan inte Läkemedelsverket bara anstränga sig så pass mycket att man jämför pris och förskriven mängd de sista åren? Man ser då att det **inte är någon ”mix” alls**. Förskrivningen har skjutit i höjden; priset är relativt konstant. **[2]**

Sammanfattningsvis har Läkemedelsverket mörklagt de bevisade allvarliga skadeverkningarna ovan. Varken patienter, läkare eller politiker har fått information om saken.

Myndigheten har ”förhandlat bort” behovet av kommunikation av dessa skador genom att säga att Concerta i alla fall inte ska ges till vuxna. Men i nästa andetag säger myndigheten att Concerta kan ges till vuxna med stöd av den fria förskrivningsrätten – och med stöd av ”vetenskap”.

Läkemedelsverket har i tillägg till att mörklägga och ”förhandla bort” de allvarliga skadorna gett ut publikationer i vilka psykiatriska konsulter berättar att 70 % (!!) av dem som får centralstimulantia får ”en betydande effekt på uppmärksamhet, impulskontroll

och aktivitetsgrad" och att denna bevisats i "en stor mängd kontrollerade behandlingsstudier" – även för vuxna. (Bejerot/Pelling 2011 i Läkemedelsverket bok *Läkemedelsboken*)[5] Biverkningarna förklaras vara försumbara.

Läkemedelsverket bidrar till och med till att driva upp förskrivningen av Concerta och amfetamin till kriminella och missbrukare – som kan förväntas få en redan tidigare existerande aggression och fientlighet kraftigt förhöjd. [6]

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

Referenser

[1] MHRA, *PVAR*, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, *FVAR1, Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf ; MHRA, *FVAR, Final Variation Assessment Report*, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf
[2] Apotekens Service AB, förskrivning av ADHD-preparat i Sverige 2007-2011, http://jannel.se/ADHD.droger2007-2011.pdf
[3] Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret, http://192.137.163.49/sdb/lak/val.aspx
[4] Kooij et al, "European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD", *BMC Psychiatry,* 3 september 2010, http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/67
[5] Läkemedelsverket, Bejerot/Pelling,Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar, på Läkemedelsverkets hemsida den 20 maj 2011, http://www.lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/lakemedelsboken/LB-2011-2012/Utvecklings-%20och%20neuropsykiatriska%20st%C3%B6rningar.pdf
[6] Larsson, Amfetamin till missbrukare "med ADHD"- Rapport om en verksamhet i öppen strid med vetenskap och beprövad erfarenhet, mars 2011, http://jannel.se/missbrukADHD.pdf

LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Datum: 2012-02-02 Dnr: 2911:211/518106

Bäste Jan Larsson

Av dina senaste två mail adresserade till Läkemedelsverket innehåller det första (inkom 2012-01-24) konkreta frågor. Det senare (inkom 2012-01-28) är som du säger en uppdatering, vilken vi inte anser föranleda något separat svar.

Citaten i fråga 1 och 2 är korrekt återgivna och några specifika skrivningar angående biverkningsrisken vid nyinsättning hos vuxna infördes inte i produktresumén. Detta hindrar dock inte nationella myndigheter att informera i särskild ordning om det anses befogat utifrån förskrivningsförhållandena i det egna landet. Sådan information kan emellertid uppfattas som en sanktion av användning utanför godkänd indikation och bör endast komma ifråga om produktresumén är klart otillräcklig.

De biverkningar du nämner finns alla upptagna i biverkningsavsnittet (4.8) i produktresumén för Concerta. Under varningar och försiktighet (4.4) skrivs vidare beträffande Aggressivt eller fientligt beteende

Patienter som behandlas med metylfenidat ska övervakas noggrant med avseende på uppträdande eller förvärring av aggressivt beteende eller fientlighet vid behandlingsstart, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad samt vid varje besök.

och beträffande Ångest, agitation eller spänning

Klinisk utvärdering beträffande ångest, agitation eller spänning ska föregå användning av metylfenidat och patienter ska kontrolleras regelbundet med avseende på uppträdande eller förvärring av dessa symtom under behandlingen, vid varje dosjustering och därefter minst var 6:e månad eller vid varje besök.

Dessa varningar gäller vid all förskrivning, inklusive förskrivning utanför godkänd indikation med stöd av den fria förskrivningsrätten, och har bedömts tillräckliga. Denna bedömning kan dock förändras och behovet av ytterligare information kan komma att ses med andra ögon efter Socialstyrelsens utredning av förskrivningsmönstret.

På Läkemedelsverkets vägnar,

Lena Björk

Direktör Utredning och regulatorisk administration

Kopia: Generaldirektör Christina Åkerman Läkemedelsverket
(Texten nedan också som PDF på http://jannel.se/Concerta.Skador.pdf

Angående nya uppgifter om Concerta och varningar om skadeverkningar

23 januari 2012

Alltfler data kommer nu fram om den negativa nytta/risk-balansen med metylfenidatpreparatet Concerta och om läkemedelsbolagets mörkläggning av skador.

I slutbedömningen (FVAR 26 maj 2011) finns flera punkter om de allvarliga skadeverkningar som bevisats i de av Janssen-Cilag utförda studierna, och om hur dessa skadeverkningar ska – eller ***inte ska*** – kommuniceras till patienter.

Vi har i Hälso- och sjukvårdslagen krav på att vården ska ”bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet”; patienten ska ges information om ”de metoder för undersökning, vård och behandling som finns”. För att patienten ska kunna utöva sitt självbestämmande måste fullgod och saklig information ges bland annat om de biverkningar (skador) som kan uppstå. Socialstyrelsen uttrycker saken så här i sin handbok om patientinformation från februari 2011: ”I information om metoder ingår även vilka biverkningar och risker som finns, förväntade effekter eller följdverkningar av olika behandlingsmetoder.”

Jag inser att ärendet är känsligt för Läkemedelsverket. Därför har jag formulerat mina frågor nedan så att inga bedömningar eller tolkningar alls behöver göras av myndigheten.

Låt mig snarast få enkla, tydliga och korta svar på dessa två frågor:

1. Kan Läkemedelsverkets ledning bekräfta att det på sidan 5 i FVAR för Concerta den 26 maj 2011 står att varningen i produktresumén är inadekvat **”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 att läkemedelsbolagets respons på detta var att man **“no longer seeks an extension of the indication to include adults with ADHD, and considers no further action necessary for this point.”** Man förklarar att de patienter som *kan komma i fråga* (“who would be considered”) för behandling i vuxenålder **”måste tidigare ha blivit behandlade med metylfenidat och fortsätta uppvisa en adekvat respons och acceptabel tolerans” (“must have previously been treated with methylphenidate and continue to show an adequate response and acceptable tolerability”),** och att det därför inte är troligt (“unlikely”) att **dessa** patienter drabbas av de nämnda skadorna.

Med andra ord: Det står alltså att inga särskilda varningar behövs för **vuxna** om de i studierna framkomna skadorna (”anxiety, agitation and tension”), eftersom vuxna (som inte fått metylfenidat före 18 års ålder) i alla fall inte är aktuella att få behandlingen.
http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf

Kan Läkemedelsverket bekräfta att det står så, ja eller nej?

2. Kan Läkemedelsverkets ledning bekräfta att det på sidan 10-11 i FVAR för Concerta den 26 maj 2011 framförs (CBG) att **”aggression in adults might be having different implications for adults than for children”** och att det därför borde utfärdas förstärkta varningar om just de aggressionsrelaterade skadeverkningarna hos vuxna. Och att läkemedelsbolagets respons på detta är densamma som i punkten ovan: Janssen-Cilag förklarar att de patienter som *kan komma ifråga för* (“who would be considered”) för behandling i vuxenålder **”måste tidigare ha blivit behandlade med metylfenidat och fortsätta uppvisa en adekvat respons och acceptabel tolerans” (“must have previously been treated with methylphenidate and continue to show an adequate response and acceptable tolerability”).** (Den holländska läkemedelsmyndigheten CBG tar upp denna punkt med syftning på de aggressionsrelaterade skadeverkningar som framkommit i de inlämnade studierna, och som fick RMS att slå fast: **“a causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression.”**)

Med andra ord: Det står alltså att inga särskilda varningar behövs för **vuxna** om de i studierna framkomna skadorna (”aggression”) eftersom vuxna (som inte fått metylfenidat före 18 års ålder) i alla fall inte är aktuella att få behandlingen.
http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf

Kan Läkemedelsverket bekräfta att det står så, ja eller nej?

Hälsningar

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