Granskning av Läkemedelsverkets godkännande av Concerta för vuxna i Sverige

År 2010 gavs läkemedelsbolaget Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna avslag, efter en förödande utredning.
År 2022 godkändes läkemedelsbolagets nya ansökan.
Det här är inledande granskande frågor om affären och om Läkemedelsverkets agerande.

Janne Larsson
skribent/researcher
15 juli 2023

Granskning av Läkemedelsverkets godkännande av Concerta för vuxna i Sverige

År 2010 ledde det engelska läkemedelsverket MHRA den europeiska utredningen av Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för nyinsättning på vuxna. MHRA var så kallad Reference Member State (RMS). Efter en för läkemedelsbolaget förödande utredning stod det klart att ansökan skulle ges avslag, och Janssen tvingades förklara att man drog tillbaka densamma. Bristande effekt, mycket allvarliga skadeverkningar, en hög missbrukspotential, hade påvisats i de av läkemedelsbolaget inlämnade studierna. [1]

År 2021 inlämnade Janssen en ny ansökan om att få Concerta godkänt för nyinsättning på vuxna. Den här gången leddes utredningen av den tyska läkemedelsmyndigheten BfArM. År 2022 godkändes Concerta för nyinsättning på vuxna.

Jag vill i det nedanstående ifrågasätta hur den för Concerta till vuxna förödande utredningen från 2010, ett antal år senare kunde förvandlas till ett godkännande av preparatet. Jag vill ha tydliga svar från Läkemedelsverket främst om:

> **a)** de skador som framkommit i läkemedelsbolagets dubbelblinda randomiserade studier,
> **b)** den höga missbrukspotential (abuse potential) som påvisats i den första utredningen men som försvunnit i den senare, och
> **c)** de avvikelser (eller misstänkta oegentligheter) som framkommit vad gäller ”discontinuation” (avbrott) i studierna.

De skador som framkommit i läkemedelsbolagets dubbelblinda randomiserade studier

I bedömningen av de ***tre*** dubbelblinda randomiserade studierna (3013, 02-159, 3002) som Janssen inlämnade som stöd för sin ansökan **2010** blev några av slutsatserna i utredningen:

- **Nytta/Risk för Concerta i den föreslagna indikationen [nyinsättning till vuxna] är negativ” (”the B/R [Benefit/Risk] of Concerta in the proposed indication is negative”).**
- **”Bristen på uppvisad effekt parad med säkerhetsfrågor, speciellt kardiovaskulär säkerhet (potentiella långtidseffekter av ökningen i blodtryck), missbrukspotential, och psykiatriska-/aggressions-biverkningar gör Risk/Nytta negativ för den föreslagna indikationen.” (“The lack of demonstrated efficiacy coupled with the safety issues, especially cardiovascular safety (potential long-**

term effects of increase in BP [blood pressure]), abuse potential, and psychiatric/aggression AEs render the B/R negative for the proposed indication.")

- **"Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression." ("A causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression.")** [1]

Aggression

I sammanfattningen av studierna 2010 vad gäller ***aggression*** framkom att **11,9 %** (71/596) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori ("adverse event"), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **5,5 %** (17/309). Det var alltså en **116 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade aggressionsrelaterat beteende under studierna (11,9/5,5), jämfört med dem som fick placebo **(se Table 59 senare i texten)**.

I utredningen skrev man:
"13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta fick avbryta på grund av aggressionsrelaterade biverkningar (gentemot inga av dem som fick placebo [309 personer])". ("13 of the 596 subjects receiving Concerta … were withdrawn for aggression-related adverse events (vs. none receiving placebo)" [1] (Se s. 65, Preliminary Variation Assessment Report, Concerta, juli 2010; se också FVAR, s. 12, 26 april 2011.)

När två ytterligare dubbelblinda randomiserade studier lades till (3014, JPN-A01), **i den nya ansökan 2021**, blev resultatet vad gäller ***aggression*** att **9,7 %** (89/913) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori ("adverse event"), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **4,8 %** (30/625). Det var alltså en **102 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade aggressionsrelaterat beteende under studierna (9,7/4,8), jämfört med dem som fick placebo **(se Table 32 senare i texten).**

Ett märkligt faktum är att i de två tillagda studierna fick enbart **1 person (av 317) i Concertagruppen avbryta studierna** på grund av aggressionsrelaterade effekter medan alltså 13 (av 596) fick göra det i de tidigare tre studierna (mer data om det i stycket **Avbrytande av/borttagande från studierna** nedan).

Utifrån resultaten i de samlade dubbelblinda studierna och Concertas konstaterade orsaksmässiga roll vad gäller aggression, skulle vi kunna säga, att av de 19 216 vuxna som förra året fick Concerta i Sverige, skulle 942 vuxna (9,7-4,8=4,9) uppvisa aggressionsrelaterat effekter, som de inte skulle ha fått utan Concerta.

Tics / Tourettes syndrom / dystonier

I sammanfattningen av studierna 2010 vad gäller ***Tics/Tourettes syndrom/dystonier*** framkom att **4,2 %** (25/596) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **1,3 %** (4/309). Det var alltså en **223 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade effekter under denna kategori under studierna (4,2/1,3), jämfört med dem som fick placebo (se Table 59 senare i texten).

När två ytterligare dubbelblinda randomiserade studier lades till, **i den nya ansökan 2021**, blev resultatet vad gäller **Tics/Tourettes syndrom/dystonier (Verbala eller motoriska Tics)** att **3,9 %** (36/913) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **0,8 %** (5/625). Det var alltså en **388 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade effekter under denna kategori under studierna (3,9/0,8), jämfört med dem som fick placebo (se Table 32 senare i texten).

Utifrån resultaten i de samlade dubbelblinda studierna och Concertas konstaterade orsaksmässiga roll vad gäller Tics, skulle vi kunna säga, att av de 19 216 vuxna som förra året fick Concerta i Sverige, skulle 596 vuxna (3,9-0,8=3,1) uppvisa sådana effekter, som de inte skulle ha fått utan Concerta.

Depression

I sammanfattningen av studierna vad gäller ***depression*** framkom att **16,8 %** (100/596) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **10,4 %** (32/309). Det var alltså en **62 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade depressionsrelaterade effekter under studierna (16,8/10,4), jämfört med dem som fick placebo (se Table 59 senare i texten).

När två ytterligare dubbelblinda randomiserade studier lades till, **i den nya ansökan 2021**, blev resultatet vad gäller ***depression*** att **13,9 %** (127/913) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **6,2 %** (39/625). Det var alltså en **124 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade depressionsrelaterade effekter under studierna (13,9/6,2), jämfört med dem som fick placebo (se Table 32 senare i texten).

Utifrån resultaten i de samlade dubbelblinda studierna och Concertas konstaterade orsaksmässiga roll vad gäller depression, skulle vi kunna säga, att av de 19 216 vuxna som förra året fick Concerta i Sverige, skulle 1480 vuxna (13,9-6,2=7,7) uppvisa depressionsrelaterade effekter, som de inte skulle ha fått utan Concerta.

Psykos / Mani

I sammanfattningen av studierna 2010 vad gäller ***psykos/mani*** framkom att **2,9 %** (17/596) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **1,0 %** (3/309). Det var alltså en **190 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade psykos/mani-relaterade effekter under studierna (2,9/1,0), jämfört med dem som fick placebo (se Table 59 senare i texten).

När två ytterligare dubbelblinda randomiserade studier lades till, **i den nya ansökan 2021**, blev resultatet vad gäller ***psykos/mani*** att **2,3 %** (21/913) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori (”adverse event”), medan procentsatsen för dem som fått placebo var **0,6 %** (4/625). Det var alltså en **283 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade psykos/mani-relaterade effekter under studierna (2,3/0,6), jämfört med dem som fick placebo (se Table 32 senare i texten).

Utifrån resultaten i de samlade dubbelblinda studierna och Concertas konstaterade orsaksmässiga roll vad gäller psykos/mani, skulle vi kunna säga, att av de 19 216 vuxna som förra året fick Concerta i Sverige, skulle 327 vuxna (2,3-0,6=1,7) uppvisa psykos/mani-relaterade effekter, som de inte skulle ha fått utan Concerta.

Läkemedelsverket har i sina kommentarer om ***Safety*** inte berört något av det ovanstående. Man har inte bedömt: **“A causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression”.**

Kardiovaskulära störningar (Cardiovascular Events)

I sammanfattningen av studierna 2010 vad gäller ***kardiovaskulära störningar*** framkom att **6 %** (36/596) av försökspersonerna som fått Concerta uppvisade ***takykardi*** *(”hjärtrusning”)* medan procentsatsen för dem som fått placebo var **0 %** (0/309); **13,4 %** (80/596) av försökspersonerna som fått Concerta uppvisade ***arytmier*** *(hjärtrytmrubbningar)* medan procentsatsen för dem som fått placebo var **3,6 %** (11/309); **5,4 %** (32/596) av försökspersonerna som fått Concerta uppvisade ***hypertoni*** *(högt blodtryck)* medan procentsatsen för dem som fått placebo var **3,9 %** (12/309). (Se Table 59 senare i texten.)

När två ytterligare dubbelblinda randomiserade studier lades till, **i den nya ansökan 2021**, blev resultatet vad gäller ***allvarliga kardiovaskulära störningar*** *(Serious Cardiovascular Events),* som rubriken är i aktuell tabell, att **9,5 %** (87/913) av försökspersonerna som fått Concerta rapporterats under denna kategori, medan procentsatsen för dem som fått placebo var **3,8 %** (24/625). Det var alltså en **150 % högre risk** att de som fick Concerta uppvisade hjärtrelaterade skadliga effekter under studierna (9,5/3,8), jämfört med dem som fick placebo (se Table 32 senare i texten).

Läkemedelsverket har i sina kommentarer om ***Safety*** enbart tagit upp kardiovaskulära störningar (Comments from the Medical Products Agency on the Preliminary Variation Assessment Procedure (PVAR), 26 november 2021). [2] Man konstaterar, vad gäller hypertoni, att ”produkten [Concerta] i sig höjer blodtrycket, beroende av dos” (”the product per se elevates blood pressure, depending on dose”). Och att ”Blodtryck som är högre än det rekommenderade är en långsiktig riskfaktor för allvarlig kardiovaskulär sjukdom och dödlighet” (”Blood pressure higher than recommended is a long-term risk factor for severe cardiovascular morbidity and mortality”.) Men Läkemedelsverket ser den ökade risken för högt blodtryck som Concerta ger, som något närmast positivt, då de behandlade personerna, genom en vartannat år genomförd utredning, ges möjlighet till en tidigare upptäckt av problem, än de skulle ha fått om de inte behandlats med Concerta. Man skriver: “By the recommended biannual monitoring, in many cases onset of uncomplicated hypertonia without other cardiac risk factors might be identified, and presumably earlier than without metylphenidate treatment.”

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)

Table 32: Number and Percent of Subjects With At Least One Adverse Event Within Any Adverse Event Category of Special Interest by Treatment Group - Double-Blind and Overall CONCERTA Safety Analysis Set (CONCERTA EU SCS: Double-Blind Safety + Overall Concerta Safety Analysis Sets)

	Placebo (N=625)	DB Concerta (N=913)	Overall Concerta (N=1815)
Total no. subjects WITH ADVERSE EVENTS	121 (19.4%)	414 (45.3%)	970 (53.4%)
Aggression	30 (4.8%)	89 (9.7%)	240 (13.2%)
Cerebrovascular Disorders	0	1 (0.1%)	2 (0.1%)
Decreased Rate of Growth	0	0	0
Depression	39 (6.2%)	127 (13.9%)	309 (17.0%)
Drug Abuse/Drug Dependence	0	0	0
Neonatal Toxicity	0	0	0
Psychosis/Mania	4 (0.6%)	21 (2.3%)	56 (3.1%)
Reduced Weight Gain	40 (6.4%)	257 (28.1%)	534 (29.4%)
Seizures	0	0	0
Serious Cardiovascular Events	24 (3.8%)	87 (9.5%)	259 (14.3%)
Sexual Maturation Delayed	0	0	0
Suicidality	2 (0.3%)	3 (0.3%)	7 (0.4%)
Verbal or Motoric Tics	5 (0.8%)	36 (3.9%)	99 (5.5%)
Withdrawal Syndrome	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
[TSFAE26.RTF] [JNJ-629330\Z__POOLED\DBR_SCS_2020\RE_SCS_2020\PROD\TSFAE26.SAS] 15DEC2020, 19:52

Missbrukspotential (Abuse Potential)

I den europeiska utredningen 2010 av Concerta blev slutsatsen:

> **”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta.”**
> **”It is assessed there is a significant abuse and diversion risk with Concerta.”** [1]

Bland de vetenskapliga studier som Janssen lämnade in som del av ansökan 2010 om att få Concerta godkänt för vuxna fanns tre så kallade Abuse Potential Studies (12-302, 12-005, and 12-007). Det rörde sig alltså om studier som utförts *specifikt* för att fastställa missbruksrisken med Concerta. (Se Appendix 1 för en kort genomgång av dessa studier.)

Och som ovan blev slutsatsen: **”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta.”** Resultaten av dessa Abuse Potential Studies kunde också vid samma tid, utan svårighet, skådas i ”anekdotiska bevis” från internetsidor – här ett utdrag på 103 sidor med berättelser från svenska brukare om ”den euforiska effekten” av Concerta och Ritalin. Mängder av berättelser om att Concerta och Ritalin i ”terapeutiska doser” ger en ruseffekt – som förstärks kraftigt om man krossar, snortar och injicerar preparaten. **http://jannel.se/concrit.Apr2010.pdf**

Men vad hände då med denna höga Abuse Potential när Janssen lämnade in sin *nya* Kliniska Översikt (Clinical Overview) på 244 sidor, den 26 maj 2021, vid den nya ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna? [3] Vad hände med studierna ovan, som alltså av de engelska och nederländska läkemedelsmyndigheterna, bedömdes visa ”a significant abuse and diversion risk”?

De omnämns, som en historisk referens *en* gång i det 244 sidor långa dokumentet, utan att något nämns om bedömningen ovan. Vi får bara veta (s. 18): ”In addition, a series of 3 clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic studies were conducted in adults to evaluate different aspects of abuse liability that may be related to CONCERTA XL (Studies 12-302, 12-005, and 12-007).”

I motsats till det ovanstående har läkemedelsbolaget Janssen om ”abuse potential”, i *nya* studier i Japan (JPN-A01, JPN-02) kommit fram till slutsatsen (s. 68): **”ingen synbar missbrukspotential kunde hittas i Concerta XL-gruppen jämfört med placebogruppen” (”no apparent drug abuse potential was found in the CONCERTA XL group compared to the placebo group”**). (Mer om de japanska studierna, och misstänkta oegentligheter, senare.)

Läkemedelsverket har i sitt svar, av den 26 november 2021, om Janssens ansökan inte överhuvudtaget berört frågan om missbrukspotential.

Avbrytande av/borttagande från studierna (Discontinuation /Withdrawal)

I den europeiska utredningen 2010 av Concerta beskrevs att **en hög andel** av försökspersonerna i dubbelblinda studierna av Concerta tvingades avbryta/togs ur dessa på grund av skadeverkningar.

Så till exempel fick i de *tre* av Janssen inlämnade dubbelblinda studierna (3013, 02-159 och 3002) **”13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta avbryta på grund av aggressionsrelaterade biverkningar (gentemot inga av dem som fick placebo [309 personer])”.** (”13 of the 596 subjects receiving Concerta … were withdrawn for aggression-related adverse events (vs. none receiving placebo)” [1] (Se s. 65, Preliminary Variation Assessment Report, Concerta, juli 2010; se också FVAR, s. 12, 26 april 2011.) Dessa 13 personer drabbades alltså av så allvarliga aggressioner att de fick avbryta sitt intag av Concerta och avbryta studierna. **Inga av dem som fick placebo drabbades av så allvarliga aggressioner att de fick avbryta studierna.**

I den längsta av de dubbelblinda studierna (3013) betonade MHRA att **19 % av de försökspersoner (34 av 182) som fick Concerta avbröt studien på grund av skadeverkningar mot 2 % i placebogruppen,**

Motsatsen till det ovanstående kan vi se i de två dubbelblinda studier som Janssen inlämnade som stöd för sin nya ansökan.

I de tidigare tre studierna (3013, 02-159, 3002) fick alltså **13 av 596 försökspersoner (2,2 %) i Concertagruppen avbryta** studierna på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – gentemot inga i placebogruppen. I Janssens nya inlämnade studier (3014, JPN-A01) fick enbart **1 av 317 försökspersoner (0,3 %) i Concertagruppen avbryta studierna** på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – och 1 person i placebogruppen. [4]

Det riktigt märkliga framträder i Janssens 8 veckor långa studie i Japan, JPN-A01, där vi med den tyska läkemedelsmyndighetens ord, kan läsa om **”the extremely low drop-out rate” – bara 5 %.** (Andelen i Concertagruppen som avbröt studien var 6,3 %, andelen som avbröt i placebogruppen var 4,3 %.) [5] Där läkemedelsmyndigheten jämför med de tidigare studierna där andelen som avbröt studierna var upp till **40 % i Concertagruppen** och högre än i placebogruppen. [5, s. 88]

Och vad berodde denna extremt låga ”drop-out rate” på? Vad kunde få personerna i placebogruppen att stanna kvar i studien i denna extremt höga grad ända till dess slut? Vad kunde få personerna i Concertagruppen att – med tanke på de uppvisade

skadeverkningarna i andra studier – stanna kvar i studien i denna extremt höga grad ända till dess slut?

Den tyska myndigheten hänvisar till vad Janssen anfört som anledning och skriver: "**The extremely low drop-out rate in study JPN-A01 was explained by the MAH [Marketing Authorization Holder, Janssen] due to the lack of approved ADHD medications in adults in Japan at the time of the study** and due to the flexible dose titration regimen (leading to less discontinuation due to efficacy reasons)." (Betoning här.)

Den stora skillnaden skulle alltså helt enkelt vara att handlingen att genomföra *hela* studien var det enda sättet för försökspersonerna att kunna få någon form av ADHD-preparat i Japan. Och Janssens faktiska svar bekräftar saken. På sidan 33 i sin 244 sidor långa Clinical Overview skriver man:

> "Metylfenidat har godkänts som behandling för barn med ADHD i Japan, men det fanns ingen medicin godkänd för vuxna med ADHD vid tiden för studien. På grund av denna situation kan det antas att motivationen för patienterna att fortsätta deltagandet i den här studien var mycket högt." ("MPH had been approved for the treatment of children with ADHD in Japan, but there was no medication approved for adults with ADHD at the time of the study. Because of this situation, it could be considered that the motivation for patients to continue participation in this study was very high.")

Och vidare (efter att ha spekulerat om titreringen):

> "För det tredje, var det bara de patienter som avslutade den inledande [8-veckors-] studien som var behöriga att skriva in sig på den [efterföljande] öppna långa tilläggsstudien." "Third, only patients who completed this initial study were eligible for enrolment in the open label long-term extension study"

Och vi förvånas inte över att läkemedelsbolaget valde att utföra sin tilläggsstudie i just Japan. Mer förvånande är hur läkemedelsmyndigheten kan acceptera det här som god vetenskaplig sed.

Mina frågor till Läkemedelsverket

Jag vill inte sätta Läkemedelsverket i en situation att behöva redogöra för *skälen* till att man godkände Janssens nya ansökan utan några som helst kritiska frågor. Mina frågor nedan är inledande och enkla, de är formulerade för att ge lika enkla **JA- eller NEJ-svar**.

1. Kände Läkemedelsverket till det jag tagit upp under rubriken ”skador som framkommit i läkemedelsbolagets dubbelblinda randomiserade studier” – med uppgifterna i tabellen från 2010 och tabellen från 2021 – när man gav sitt stöd till Janssens nya ansökan?

2. Kände Läkemedelsverket till det jag tagit upp under rubriken ”Missbrukspotential (Abuse Potential)” – att Janssen som det synes, ”trollat bort” de angivna *specifika* studierna om missbrukspotential och slutsatsen från 2010, och ersatt detta med studier från Japan i vilka ingen skillnad i missbrukspotential hittades mellan Concerta och placebo?

3. Kände Läkemedelsverket till det jag tagit upp under rubriken ”Avbrytande av/borttagande från studierna (Discontinuation /Withdrawal)” – med de märkliga förhållandena som visat sig råda runt främst den dubbelblinda studien i Japan?

Som sagt, jag vill nu bara få ett JA eller NEJ på frågorna ovan.

Vänliga hälsningar
Janne Larsson
skribent/researcher

[1] MHRA, Preliminary Variation Assessment Report, Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, Final Variation Assessment Report, Concerta Day 90, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf ;MHRA, Final Variation Assessment Report, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf
[2] Comments from the Medical Products Agency on the Preliminary Variation Assessment Procedure (PVAR), 26 november 2021).
[3] Janssen Research & Development, Clinical Overview, CONCERTA XL® for the *de Novo* Treatment of Adult Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 26 maj 2021
[4] Janssen, Summary of Clinical safety, 6 maj 2021.
[5] BfArM, DE/H/6007/001-004/II/107, RMS’s FVAR, Overall Conclusion and Benefit-Risk Assessment, 2021.

APPENDIX 1 ABUSE POTENTIAL STUDIES

Bland de vetenskapliga studier som Janssen lämnade in som del av ansökan 2010 om att få Concerta godkänt för vuxna fanns tre så kallade Abuse Potential Studies. Det rörde sig alltså om studier som utförts *specifikt* för att fastställa missbruksrisken med Concerta.

Den första av dessa studier (Studie 12-005) [1] (Se Preliminary Variation Assessment Report, Concerta) var en dubbelblind, placebokontrollerad studie där försökspersonerna (49 st, 18-48 år) var ”friska försökspersoner med en historia av tillfälligt bruk [recreational use] av centralstimulantia”. Försökspersonerna hade tidigare bland annat använt kokain (88 %) och metamfetamin (25 %). I studien jämförde man placebo, med Ritalin (IR, Immediate Release) 60 mg och Concerta, 108 mg. Man använde frågeformuläret Drug Rating Questionaire, Subject (DRQS-VAS) där man främst mätte graden av ”Gilla” [”Liking”], som svar på frågan: ”Gillar du den drogeffekt du upplever nu?” (”Do you like the drug effect you are feeling now?”).

Slutsatsen från bedömningen blev: ”Resultatet visar klart att även om Concerta inte krossas (ett troligare scenario vid missbruk) så ger den en njutningseffekt [a pleasant effect] i denna grupp av tillfälliga brukare av droger [recreational drug users].” Ritalin IR gav som väntat också denna ”njutningseffekt”, men det var ingen signifikant skillnad mellan preparaten.

Den andra av dessa studier (Studie 12-007) var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie, där försökspersonerna (55 st) var ”friska normala vuxna med en historia av lätt (tillfälligt) bruk av centralstimulantia”, i vilken man jämförde placebo, med Ritalin (IR) 50 mg, 90 mg, och Concerta 54 mg, 108 mg.

Läkemedelsmyndigheten skrev att Concerta troligen skulle krossas om man ville missbruka pillret, *men* att ”missbrukspotential” (”addiction potential”) i denna studie även bevisats för vanligt intag i doserna (108 mg och 54 mg).

Slutsatsen från bedömningen (MHRA) blev att Concerta ”gett en positiv effekt på ”Gilla- delen” [’Liking element’] av DRQS [Drug Rating Questionaire Subject] … Om tabletterna krossas är det troligt att effekten ökar. Förstärkningseffekten av andra missbruksdroger är inte känd och det är bekant att spridning [diversion] är ett avsevärt problem [significant problem]”.

Den tredje av dessa studier (Studie 12-1302) gjordes på *aktiva* missbrukare [personer med diagnosen ”substance abuse”] och bedömningen (MHRA) var att det i denna grupp ”inte är troligt att någon skulle ta Concerta på det här sättet om de ville missbruka det”. Dessa missbrukare skulle med andra ord ta andra droger om de hade ett val, och skulle troligen krossa eller ta Concerta på annat sätt om de skulle ta just Concerta.

Sammanfattningsvis så visade de av Janssen inlämnade studierna den avsevärda missbrukspotentialen för Concerta i den vanliga dos, 54 mg, som psykiatriker skriver ut. Det engelska läkemedelsverket var uppenbarligen förvånat över den ”njutningseffekt” som dessa ”terapeutiska doser” gav försökspersonerna. Den ”drug effect” som framkommit fick det engelska läkemedelsverket att ifrågasätta vad de *verkliga* resultaten handlade om när man i andra korttidsstudier gett vuxna personer ”med ADHD” Concerta.