Generaldirektör Christina Åkerman Läkemedelsverket

Läkemedelsverkets utredning om förskrivningen av ADHD-drogen Concerta till vuxna

14 januari 2012

Bästa Christina,

Läkemedelsverket har som bekant inlett en utredning om hur det kommer sig att förskrivningen av ADHD-drogen Concerta till vuxna har ökat i Sverige (Kälkner 7 december 2011, Dnr:291:2011/518106) trots de europeiska direktiven om att detta inte fick ske.

Nedan finns mitt bidrag till utredningen.

Janssen-Cilags ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna i Europa gavs avslag. I den europeiska utredningen kom man bland annat fram till följande:

”Bristen på uppvisad effekt ihop med säkerhetsproblem, speciellt kardiovaskulär säkerhet (potentiella långtidseffekter av ökningen i blodtryck), missbrukspotential, och psykiatriska-/aggressions-biverkningar gör Nyttan/Risken negativ för den föreslagna indikationen [för vuxna]”;
”Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression”;
”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta”.
”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.” **[1]**

Man bestämde också att det absolut inte fick ske någon ökning i utskrivningen av Concerta till vuxna under 2011 (perioden oktober 2010-oktober 2011): **“The usage [of Concerta] may not increase in this time period.” [1]**

Nu har uppgifter över förskrivningen av metylfenidat och amfetamin i Sverige år 2011 sammanställts.

De visar en ökning i förskrivningen av Concerta till vuxna (19+) med 25,8 % (!), från 6 589 035 (DDD) till 8 290 329. Janssen-Cilags försäljning (AUP) till vuxna steg från 112 miljoner kronor till 142 miljoner. [2]

Utskrivningen av Concerta till vuxna fick absolut inte öka – i Sverige ökade den 2011 med 26 %!

Läkemedelsverkets utredning om hur detta kunde ske måste med nödvändighet bli en ”internutredning”, då det främst är myndighetens *eget agerande* som lett till den fortsatta exploderande förskrivningen av Concerta till vuxna.

Här är några av de punkter som med nödvändighet måste behandlas i utredningen:

1. Läkemedelsverket har vägrat att följa EU-kommissionens beslut om begränsningar i förskrivningsrätten av Concerta och andra metylfenidatpreparat, och har därigenom drivit upp förskrivningen av preparaten till vuxna.

Kommissionen beslutade den 27 maj 2009: ”Metylfenidat är inte godkänt för användning vid ADHD hos vuxna”. Man angav förskrivningsrestriktioner i beslutstexten: ”Behandlingen ska påbörjas under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.” ”Behandlingen ska ske under överinseende av specialist på beteendestörningar hos barn.” **[3]** Det här beslutet kom i konflikt med Läkemedelsverkets den 18 november 2008 beslutade direktiv (LVFS 2002:7, ändrat och omtryckt genom LVFS 2008:11) om att även ge ***vuxenpsykiatriker*** rätt att skriva ut metylfenidat.

EU-kommissionen förklarade (25 juli 2009) att Kommissionens beslut var ”legalt bindande för medlemsstaterna” och att dessa ”can not go beyond these requirements”. Men Läkemedelsverket (Ahlqvist-Rastad och andra tjänstemän, via juristenheten Nordback, Lindström) protesterade mot Kommissionens beslut och förklarade att Läkemedelsverket *inte* tänkte ändra sitt beslut om att också vuxenpsykiatriker och vissa andra specialistläkare hade rätt att skriva ut Concerta och andra metylfenidatpreparat.

Och så gick förskrivningen av Concerta till vuxna i Sverige upp – trots EU-kommissionens beslut om begränsningar. Under 2009 gick förskrivningen (DDD) av Concerta till vuxna upp med 49 %, från 3 101 150 till 4 623 442. Janssen-Cilags försäljning till vuxna ökade från 53 miljoner kronor (2008) till 79 miljoner. **[2]**

2. När andra läkemedelsmyndigheter i Europa var mycket skarpa i sin bedömning av de skadliga effekterna av Concerta för vuxna bekymrade sig svenska Läkemedelsverket mest om att ett preparat på något sätt måste godkännas för vuxna med ADHD: ”we think there is an unmet need for an approved psychostimulant drug for treatment of adult ADHD”.

Skillnaden i respons, mellan den svenska och andra läkemedelsmyndigheter, på den 158 sidor långa utredningen av Concerta till vuxna, är stor. Det holländska läkemedelsverket skrev till exempel mycket bekymrat: ”Bristen på uppvisad effekt ihop med säkerhetsproblem, speciellt kardiovaskulär säkerhet (potentiella långtidseffekter av ökningen i blodtryck), missbrukspotential, och psykiatriska-/aggressions-biverkningar gör Nyttan/Risken negativ för den föreslagna indikationen.” (PVAR 10 juli 2010, s. 158, [1]).

Det svenska Läkemedelsverket inledde med att skriva att det fanns ett ”unmet need” för ett godkänt preparat för vuxna. Man skrev att ansökan ”*för närvarande* inte går att godkänna” (”is *currently* not approvable”) [kursivt här], för att sedan ge kommentarer till hur den *skulle kunna* godkännas. (PVAR 10 juli 2010, s. 155, [1]) Det får antas att Läkemedelsverkets statistikexpert Hans Melander var huvudförfattare till den svenska kommentaren.

Bedömningen av de allvarliga säkerhetsproblemen med Concerta gjordes alltså i Preliminary Variation Assessment Report, PVAR, 10 juli 2010. Ingenting om vad som framkommit om dessa risker gjordes känt av Läkemedelsverket. Förskrivningen av Concerta till vuxna fortsatte att öka. Under 2010 gick förskrivningen (DDD) av Concerta till vuxna upp med

ytterligare 42 %, från 4 623 442 till 6 589 035. Janssen-Cilags försäljning till vuxna ökade från 79 miljoner kronor till 112 miljoner. **[2]**

3. Makabert nog gav Läkemedelsverket ut en ren propagandaartikel om Concerta och andra metylfenidatpreparat *i maj 2011 – samtidigt som den europeiska utredningen med den förödande bedömningen om Concerta avslutades.*

Läkemedelsverket ger varje år ut *Läkemedelsboken.* Den sägs ge ”aktuell kunskap om optimal och kostnadseffektiv läkemedelsterapi vid de vanligaste sjukdomstillstånden” och ska vara producerad ”i samarbete med erfarna läkare”. För år 2011 hittar man kapitlet om *Utvecklings- och neuropsykiatriska störningar,* publicerat på Läkemedelsverkets hemsida, den 20 maj 2011.**[4]** (För övrigt den enda informativa träff man får för Concerta 2011.)

I denna artikel av Bejerot och Pelling kan man hitta följande information:

”För ca 70 % av dem som fyller kriterierna för ADHD har centralstimulantia en betydande effekt på uppmärksamhet, impulskontroll och aktivitetsgrad. Eftersom denna effekt är känd sedan > 50 år finns det en stor mängd kontrollerade behandlingsstudier från förskole- till vuxenålder.”

”Den farmakologiska behandlingen vid ADHD skiljer sig inte mellan barn och vuxna och effekten synes vara i paritet med den man ser hos barn.”

Vi får alltså veta att 70 % (!!) av dem som får centralstimulantia får ”en betydande effekt uppmärksamhet, impulskontroll och aktivitetsgrad” och att denna bevisats i ”en stor mängd kontrollerade behandlingsstudier” – även för vuxna. Och vi får veta att pillren fungerar lika bra för barn och vuxna (ingenstans i artikeln står det något om att metylfenidat inte är godkänt för vuxna).

Det kan vara på sin plats att citera vad som angavs i den europeiska utredningen; en bedömning som var fullständigt klar för Läkemedelsverket när man gav ut Bejerots och Pellings information:

”Bristen på uppvisad effekt ihop med säkerhetsproblem, speciellt kardiovaskulär säkerhet (potentiella långtidseffekter av ökningen i blodtryck), missbrukspotential, och psykiatriska-/aggressions-biverkningar gör Nyttan/Risken negativ för den föreslagna indikationen [för vuxna]”.

Men Bejerots/Pellings information om Concerta var den som Läkemedelsverket valde att publicera för svenska läkare.

4. Läkemedelsverket har helt försummat att informera läkare, patienter och politiker om att Concerta befunnits ha en negativ nytta/riska-balans för vuxna och att preparatet i de nya studierna visat sig ge många allvarliga skadeverkningar.

Samtidigt som Läkemedelsverket sprider den felaktiga information i Läkemedelsboken har man helt försummat att berätta om de faktiska resultaten av den europeiska utredningen.

Myndigheten har för undertecknad bekräftat att följande punkter finns i den europeiska utredningen och att de här är korrekt återgivna:

a) Att det på sidan 9 i FVAR för Concerta den 26 maj 2011, om perioden oktober 2010-oktober 2011, står: ***”Användningen [av Concerta] hos vuxna får inte öka under denna tidsperiod.”*** *(“The usage [of Concerta] may not increase in this time period.”)* http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf

b) Att Janssen-Cilag, enligt sidan 10 i FVAR för Concerta den 26 maj 2011, kommit överens med de europeiska läkemedelsmyndigheterna om att ***endast*** följande patienter över 18 kan få Concerta: ”de patienter med ADHD som kunde komma ifråga för fortsatt behandling in i vuxenålder **måste** tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att uppvisa en adekvat respons och acceptabel tolerans”, [fetstil här], (”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 adequate response and acceptable tolerability” [fetstil här]). (Där ordboksdefinitionen, Websters Dictionary of Synonyms, av **must** *“implies the compulsion of necessity, whether physical or moral; it, therfore, carries no suggestion that the decision is left to the agent or the person”*.) (MHRA, *Final Variation Assessment Report*, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf)

c) Att det på sidan 112 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, fastslagits: **“a causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression.”** (MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

d) Att det på sidan 65 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, fastslagits att **i de tre dubbelblinda studierna ”fick 13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta … avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar (gentemot inga av dem som fick placebo)”, (”13 of the 596 subjects receiving Concerta … were withdrawn for aggression-related adverse events (vs. none receiving placebo)”.** (MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

e) Att i Janssen-Cilags inlämnade ”Abuse Potential Studies” missbruksrisken med Concerta framgår klart. Så mycket att Reference Member State (UK) på sidan 70 i *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, skrev: **”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta.”** (”It is assessed there is a signficant abuse and diversion risk with Concerta.”) (MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010) Och som den holländska läkemedelsmyndigheten skrev i sin delbedömning: **”missbrukspotentialen för metylfenidat är ett stort säkerhetsproblem: i kombination med bekymmer runt trovärdigheten av diagnosen, vuxna kan försöka skaffa sig diagnosen ADHD för att komma åt metylfenidat på ett legalt sätt.”** (CBG, Comments Concerta, 30 juli 2010, sidan 158 i MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

Mitt bidrag till Läkemedelsverkets utredning mynnar alltså ut i slutsatsen att det är Läkemedelsverket självt som genom sitt agerande och sina försummelser sett till att ökningen i förskrivningen av Concerta till vuxna i Sverige skjutit i höjden.

Jag ser fram mot en bekräftelse på att du som myndighetens generaldirektör tagit del av uppgifterna ovan och att de kommer att tillföras Läkemedelsverkets utredning i ärendet.

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

[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] Apotekens Service AB, förskrivning av ADHD-preparat i Sverige 2007-2011, http://jannel.se/ADHD.droger2007-2011.pdf
[3] EU-kommissionen, beslut och bilagor om metylfenidat, (se bilaga 3 i annex SV till höger), 27 maj 2009, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho11401.htm
[4] 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