Till: Hans Melander, Senior Statistician Läkemedelsverket
Kopia: Christina Åkerman, GD
Kopia: Bengt Andrée, Psykiatrisk talesman

24 september 2013

Läkemedelsverkets hemliga Ritalinmöte med läkemedelsbolaget Novartis

Bäste Hans,

Jag har precis fått det tidigare hemligstämplade mötesprotokollet om Läkemedelsverkets Ritalinmöte med Novartis i min hand. Det är ett remarkabelt dokument – speciellt i ljuset av Concertaskandalen. Tacksam för Läkemedelsverkets kommentarer.

Mötet som hölls den 12 augusti 2009, gick under namnet ”Scientific Advice Meeting”, men borde beskrivas som ett möte där Läkemedelsverket (LV) berättade för läkemedelsbolaget hur man *lättast* kan driva igenom ett godkännande av ADHD-drogen Ritalin för vuxna i Sverige. En uppgift som inte direkt är värdig en opartisk myndighet.

I dokumentet[1] kan vi läsa (s. 3, fråga 3) att **Novartis undrar om man kan få låta bli att göra *”en aktiv kontrollerad studie [”active controlled study”] i den händelse en annan metylfenidatprodukt godkänns för behandlingen av vuxna med ADHD i Europa innan Novartis ansökan”.*** Man vill med andra ord haka på en tidigare inlämnad ansökan som godkänts för en närmast identisk produkt i klassen metylfenidat.

Vad Novartis tänkte på med ”annan metylfenidatprodukt” var naturligtvis Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna.

Det var en väl känd hemlighet att Janssen gjort flera studier på vuxna i syfte att få Concerta godkänt i Europa. Flera ledande svenska psykiatriker (Ylva Ginsberg, Eva Lindström, Per Woxler, Dan Edvinsson, Niels Guldberg) hade hyrts in för att hjälpa bolaget med de nödvändiga kliniska studierna, vars resultat skulle ligga till grund för godkännandet. Redan 2005 tillkännagav Janssen, tillsammans med prövaren Niels Guldberg och den sponsrade patientföreningen Attention, att ”många tusen vuxna svenska äntligen [kan få] tillgång till medicin som kan underlätta deras liv oerhört”[2]. Vi fick veta att 240 000 svenskar kunde vara aktuella för behandling.

Novartis visste vid mötet med LV att det snart var dags för Janssen att lämna in sin ansökan till läkemedelsmyndigheter i Europa. Och den 26 februari 2010 skedde det[3].

Vid mötet med Novartis berättar du Hans (fråga 3) att Läkemedelsverket tycker att Novaritis visst kan haka på ett sådant godkännande. Både LV och Novartis räknade med att Janssens Concerta skulle bli godkänd och ses som ”standard-of-care therapy” för vuxna. Och med det skulle Novartis kunna haka på och inte behöva göra några jämförande studier. Concerta och Ritalin var som alla visste närmast identiska. Du berättade för Novartis att Läkemedelsverkets ”positiva inställning” kanske inte delades av andra länder i Europa (”this only applied to Sweden, and that other countries may have different view”).

På mötet framgick också att ditt och LV:s lednings agerande lett till att 50 % av konsumtionen av metylfenidat i Sverige var av vuxna – trots att inget enda preparat var godkänt för vuxna! Det ger verkligen bilden av det hörn som Läkemedelsverket målat in sig i – myndigheten *måste* helt enkelt driva igenom ett godkännande för metylfenidat.

Bland de övriga förslagen som LV ger för att underlätta Novartis väg mot godkännande av Ritalin för vuxna är *nerkortandet* av längderna på studierna riktigt fascinerande. Är det inte så att läkemedelsbolag, enligt den officiella bilden från läkemedelsmyndigheter, alltid föreslår *alldeles för korta studier* (för att undvika att eventuella kortsiktiga effekter ska försvinna och för att klara sig från att alltför kraftiga skadeverkningar ska börja visa sig)? Varför ska läkemedelsmyndigheten själv korta ner studiernas längd *mer ändå* och bidra till ett ännu mer vilseledande resultat?

Och är det inte så Hans att dessa ”withdrawal studies” – som ni pratar om – för narkotiska preparat (som Ritalin, Concerta) är något av det mest bedrägliga man kan tänka sig? Här låtsas både Läkemedelsverket och bolaget att man testar preparatets effektivitet i att förhindra ”sjukdomssymtom” när man för en grupp blint och abrupt sätter ut preparatet och ger placebo, medan man i själva verket bara testar de abstinensbesvär som ett abrupt utsättande av ett narkotiskt preparat ger?

Och som du vet har *den enda* studien[4] som gjorts av effekterna av långtidsbehandling av metylfenidat på dopaminsystemet på tidigare omedicinerade vuxna visat något riktigt förfärande: De allvarliga förändringar i hjärnfunktion hos dessa vuxna som orsakas av ett års behandling med metylfenidat. Det är alltså *sådana* vuxna som efter ett antal månader på Ritalin utsätts för ett blint abrupt utsättande av drogen (och som då i stället ges placebo). Visst borde Volkows senaste studie leda till att dessa ”withdrawal studies” av narkotiska preparat till slut sågs som det de är – rena bedrägerier?

Men tillbaka till Concertaaffären.

Vad hände nu med den ansökan som Janssen lämnade in om det nästan identiska preparatet Concerta – vars tänkta bevisade effekt och avsaknad av allvarliga skadeverkningar Novartis skulle ”haka på” för att få Ritalin godkänt?

Jo, ansökan blev som du känner till ***underkänd.***

Läkemedelsverket har i brev till undertecknad bekräftat existensen av följande bedömningar i den europeiska Concertautredningen:

1. Den utredande europeiska läkemedelsmyndigheten, engelska MHRA, och holländska CBG kom fram till: ”**Nytta/Risk för Concerta i den föreslagna indikationen [vuxna med ADHD] är negativ”** (”the B/R [Benefit/Risk] of Concerta in the proposed indication is negative”). (Preliminary Variation Assessment Report, juli 2010 s. 158, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

2. ”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.”) (Preliminary Variation Assessment Report, PVAR, juli 2010 s. 112, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf

3. **Safety Conclusion: ”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, juli 2010, s. 66. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

4. ”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.”) (PVAR, juli 2010, s. 70. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

5. "**Abuse potential, risk of abuse misuse, diversion (survey suggested diversion in about 44% of adults with ADHD and 29% used MPH inappropriately").** (PVAR, juli 2010, s. 113. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

6. Att det **"uppvisats … njutningseffekter vilket väcker frågan om hur mycket av effekten som setts i de [andra] randomiserade kontrollerade studierna beror på den euforiska effekten av Concerta." ("demonstrated … pleasurable effects which raises the question of how much the action seen in the RCTs is due to the euphoric effects of the Concerta.")**
(PVAR, juli 2010, s. 21. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

7. Tillförlitligheten i diagnosen ADHD för vuxna har starkt ifrågasatts i utredningen: **"… 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." ("… misuse/abuse potential of methylphenidate is considered a major safety concern: in combination with the concerns regarding the reliability of the diagnosis, adults may try to get diagnosed for ADHD to retrieve methylphenidate in a legalised way.")** (PVAR, CBG, s. 158. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

8. Att det under "Recommendations" om Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna står: "that the variation to the terms of the Marketing Authorisation should be refused." (PVAR, juli 2010, s. 3. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

9. "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]." (PVAR, juli 2010, s. 74. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

Mina avslutande frågor Hans:

Om nu Läkemedelsverket höll med Novartis om att bolaget kunde utnyttja de förväntade positiva bedömningarna av Concerta för att få Ritalin godkänt, håller då myndigheten med mig när jag säger att den ovanstående bevisade frånvaron av positiv effekt och närvaron av allvarliga skadeverkningar för Concerta, också måste gälla den närmast identiska drogen Ritalin?

Eller ska Läkemedelsverket, i sin ohållbara situation (med tiotusentals vuxna svenskar på ett underkänt preparat, Concerta) acceptera en vilseledande "responderanalys" från Novartis och en än bedräglig "withdrawal study" som "evidens" för att Ritalin är "säkert och effektivt"?

Vänliga hälsningar

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

1. Novartis, Minutes of the Scientific Advice Meeting between MPA and Novartis Pharma, 2 juli 2009, http://jannel.se/RitalinLA.Minutes.pdf

2. Janssen, Ingen behandling för vuxna med ADHD , pressmeddelande, 8 juni 2005, http://www.euroinvestor.se/News/ShowNewsStory.aspx?StoryId=8916950

3. Janssen, Submission Concerta adults, 26 februari 2010, http://jannel.se/ConcertaApplicationAdults26Feb2010.pdf

4. Wang, Volkow, Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder, PloS ONE, 15 maj 2013, http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063023