Till Jens Heisterberg, Danmarks representant i CHMP
Kopia: Generaldirektör Else Smith Sundhetsstyrelsen

Om Sundhedsstyrelsen och utredningen av Ritalin för vuxna

14 juli 2014

Jag tackar för det snabba och utförliga svaret. Dock blir jag faktiskt än mer bekymrad av de uppgifter som du nu lämnat.

Som du påpekar i svaret rör mina frågor effekterna av två preparat (Ritalin och Concerta) som är ”samma farmakologiska substans” (metylfenidat). Preparaten borde således ha mycket likartade, för att inte säga närmast identiska effekter på de vuxna som får dem.

Och vi kommer tillbaka till vad jag skrev i mitt första brev: Att Concerta bevisats ***orsaka*** aggressioner, (tics och depression) hos vuxna. Som det uttrycktes i den av MHRA ledda utredningen i juli 2010: **“A causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression.”** (Se s. 112, Preliminary Variation Assessment Report, Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; se också Final Variation Assessment Report, s. 12, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf) Vi kan se att sammanlagt **71 av 596 försökspersoner (11,9 %) ur Concertagruppen hade drabbats av aggressioner (gentemot 17 personer, 5,5 %, ur placebogruppen).** Det var 2,3 gånger högre risk för personer i Concertagruppen att drabbas av aggression än för dem som fick placebo.

***Men* enligt de uppgifter du nu lämnat var det alltså 815 % (9,15 gånger) högre risk för de vuxna som fick Concerta att drabbas av aggression än för de vuxna som fick Ritalin!!**

För enligt de uppgifter du lämnat nedan drabbades bara **7 personer av 542 (1,3 %),** av dem som fick Ritalin i de dubbelblinda studierna, av aggression, medan alltså **71 av 596 (11,9** %) av dem som fick Concerta i motsvarande studier, drabbades av aggression.

Det här är alltså räknat på de dubbelblinda studierna av Ritalin, på 9 veckor, och på de dubbelblinda studierna av Concerta på 5, 7 respektive 13 veckor.

En av anledningarna till att Concerta *underkändes* för vuxna var, förutom bristen på positiv effekt, den höga frekvensen av skadeverkningar. Som det uttrycktes i utredningen: **”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.”** (Se Preliminary Variation Assessment Report, s. 66.)

Sundhedsstyrelsen skrev i mötesanteckningarna i myndighetens hemliga “scientific meeting” med Novartis, som du ledde, om läkemedelsbolagets ansökan om Ritalin för vuxna och *”the importance [you] will place on safety”,* samt *”Safety will be the focus of the assessment.”*

Vi ser dock från det ovanstående och från dina utlämnade uppgifter att *Novartis ”trollade bort”, mörklade de aggressioner som uppstod hos vuxna som fick Ritalin.* Man *spred ut* det som *rätteligen borde ha kallats aggression* till en mängd andra kategorier (som irritability, anger, impulse-control disorder etc) och fick det att framstå som att Ritalin *inte* orsakar aggressivitet hos runt var 8:e vuxen som får det – vilket var vad som *bevisades* för ”samma farmakologiska substans”, Concerta, i motsvarande dubbelblinda studier.

Den stora frågan, som jag nu ställer till dig och Sundhedsstyrelsen är: Hur kunde ni acceptera Novartis forskningsfusk i det här området; hur kom det sig att Sundhedsstyrelsen, när ni kände till vad som visat sig om Concerta, inte krävde en motsvarande presentation av skadeverkningarna från Novartis för Ritalin?

För inte tror väl Sundhedsstyrelsen att det är en 815 % högre risk att drabbas av aggressioner från Concerta än från (”samma farmakologiska substans”) Ritalin?

Vänliga hälsningar
Janne Larsson
skribent
(Snöbollsgränd 22
129 45 Hägersten
Sverige)

From: JENS HEISTERBERG - 9198
Sent: Monday, July 14, 2014 4:09 PM
To: 'jan.olov.larsson@telia.com'
Subject: VS: Om Sundhedsstyrelsen och utredningen av Ritalin för vuxna

Kære Jan Larsson.

Tak for dine synspunkter og spørgsmål vedrørende Ritalin til voksne. Jeg har forsøgt at svare på dine spørgsmål nedenfor.

Svar på spørgsmål 1 og 2:

Ritalin Uno til ADHD hos voksne blev vurderet i et kombineret korttids- og langtidsstudie bestående af tre perioder. Periode 1 bestod i 9 ugers korttidsbehandling i et randomiseret, placebo-kontrolleret parallelgruppe-design. Der var først en 3-ugers titreringsfase efterfulgt af en periode på 6 uger med fast dosis (40, 60, 80 mg/dag eller placebo). Periode 2 var en 5 ugers ikke-blindet behandlingsfase med Ritalin Uno uden placebokontrol. Endelig var Periode 3 en randomiseret seponeringsfase. Dette hovedstudie blev efterfuldt af et 26-ugers ikke-blindet fortsættelsesstudie.

Fra rapporten for det pågældende studie har jeg i tabellen nedenfor gengivet antallet af patienter (tal i parentes er %), hvor aggression er rapporteret i henholdsvis i Ritalin Uno-gruppen og placebo-gruppen. Jeg har også medtaget et udvalg af andre uønskede hændelser, der kan være beslægtet med aggression. Tallene omfatter alene Periode 1, hvor det er muligt at lave en direkte sammenligning med placebo.

Hændelse	Ritalin Uno (alle doser) N = 542	Placebo N = 180
Aggression	7 (1,3)	2 (1,1)
Irritability	32 (5,9)	8 (4,4)
Restlessness	28 (4,8)	5 (2,8)
Agitation	15 (2,8)	1 (0,6)
Affect liability	7 (1,3)	1 (0,6)
Stress	6 (1,1)	0 (0,0)
Tension	5 (0,9)	0 (0,0)
Hypervigilance	3 (0,6)	0 (0,0)

Impatience	2 (0,4)	0 (0,0)
Impulse-control disorder	2 (0,4)	0 (0,0)
Anger	1 (0,2)	1 (0,6)

Sundhedsstyrelsen betragter aggression som en bivirkning til Ritalin Uno, både hos børn og voksne. Aggression er nævnt i produktresuméets afsnit med særlige advarsler og forholdsregler samt i bivirkningsafsnittet og er dér anført som en almindelig bivirkning.

Svar på spørgsmål 3:

På samme måde som i svaret på spørgsmål 2 har jeg i tabellen nedenfor gengivet antallet af patienter (tal i parentes er %), hvor aggression er rapporteret som årsag til udtræden af studiet i henholdsvis i Ritalin Uno-gruppen og placebo-gruppen. Der er medtaget det samme udvalg af andre uønskede hændelser som i tabellen ovenfor, og tallene omfatter også her kun Periode 1.

Hændelse som årsag til udtræden af studiet	Ritalin Uno (alle doser) N = 542	Placebo N = 180
Aggression	2 (0,4)	0 (0,0)
Irritability	4 (0,7)	0 (0,0)
Restlessness	4 (0,7)	0 (0,0)
Agitation	5 (0,9)	1 (0,6)
Affect liability	1 (0,2)	0 (0,0)
Stress	0 (0,0)	0 (0,0)
Tension	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypervigilance	0 (0,0)	0 (0,0)
Impatience	0 (0,0)	0 (0,0)
Impulse-control disorder	2 (0,4)	0 (0,0)
Anger	1 (0,2)	0 (0,0)

Svar på spørgsmål 4:

Jeg kender ikke Concerta-studierne tilstrækkeligt til at kunne forklare forskellen i hyppigheden af rapportering af aggression. Overordnet set – og uden at tage stillingen til årsagen/årsagerne i det konkrete tilfælde – kan en sådan forskel i rapporteringshyppighed mellem to forskellige programmer med samme farmakologisk aktive substans have mange årsager. Det kan fx være forskelle i behandlingslængde, hyppigheden af kontrolbesøg, patientantal behandlet med de respektive doser (fx flere behandlet med en høj dosis i det ene program fremfor det andet) og studiepopulationens sammensætning (forskelle i demografiske og andre baselinekarakteristika). En vigtig årsag kan også være – som du er inde på – forskelle i benævnelsen af uønskede hændelser, hvor det samme symptom i det ene studie måske hyppigere bliver benævnt eksempelvis *restlessness* og i et andet studie *aggression*. Her kan forskelle i kodningssystem og den måde, hvorpå investigatorerne (dvs. de læger, som deltager i studierne) er trænet i at rapportere hændelser, spille en rolle.

Med venlig hilsen

Jens Heisterberg
Overlæge
Chief Medical Officer
T(dir.) +45 44 88 91 98
T(m.) + 45 25 46 17 62
jehe@dkma.dk

Sundhedsstyrelsen
Lægemidlers godkendelse og tilgængelighed
Danish Health and Medicines Authority
Medicines Licensing and Availability
T +45 72 22 74 00
sst@sst.dk

Fra: Jan Larsson [mailto:jan.olov.larsson@telia.com]
Sendt: 8. juli 2014 12:26
Til: JENS HEISTERBERG - 9198
Cc: Sundhedsstyrelsen
Emne: Om Sundhedsstyrelsen och utredningen av Ritalin för vuxna

Till Jens Heisterberg, Danmarks representant i CHMP
Kopia: Generaldirektör Else Smith Sundhetsstyrelsen

8 juli 2014

Om Sundhedsstyrelsen och utredningen av Ritalin för vuxna

Jag har tagit del av andra bedämningar av Novartis studier av Ritalin på vuxna, och antar att Sundhedsstyrelsen också snart kommer att offentliggöra *sin* utredning – som troligen i stora drag bara är en avskrift av den som gjorts av Reference Member State, Tyskland.

Med det brevet vill jag ifrågasätta Sundhedsstyrelsens utredning av några av säkerhetsaspekterna runt Ritalin för vuxna – främst *aggressivitet*. Myndigheten lyfte fram vissa saker för Novartis i sitt tidiga hemliga möte med bolaget, om vad som behövdes för ett godkännande, och skrev *”the importance they will place on safety”,* och avslutar också med att säga*: ”Safety will be the focus of the assessment.”*

Som bekant kom den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA fram till följande om det *närmast identiska* preparatet Concerta: ”the B/R [Benefit/Risk] of Concerta in the proposed indication [adult ADHD] is negative”. Vilket naturligtvis gjorde att ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna gavs avslag.

I Janssens inskickade tabell (Response Document, januari 2011) över skadeverkningar framgår följande:

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)

Och slutsatserna från MHRA om några avgörande skadeverkningar löd: **"A causal relationship with Concerta was established for aggression, tics and depression."**

Jag ska här bara ta upp ***aggression***, och vad som framkom i Janssens studier på vuxna om detta. I utredningen av Janssens inlämnade dubbelblinda studier (3013, 02-159 och 3002) **"fick 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)"** (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 studierna. *Inga* av dem som fick placebo drabbades av så allvarliga aggressioner att de fick avbryta studierna.

I den europeiska utredningen framgick också att sammanlagt **71 av 596 försökspersoner (11,9 %) ur Concertagruppen (se också tabellen ovan) hade drabbats av aggressioner (gentemot 17 personer, 5,5 %, ur placebogruppen).** I de sammanlagda studierna av Concerta på vuxna (placebokontrollerade och andra) hade **202 av totalt 1369 försökspersoner, 14,8 %, drabbats av aggressioner.** (Se FVAR, s. 12, 26 april 2011.)

Man drog i den europeiska utredningen slutsatsen av de data som framkommit i de presenterade studierna: **"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."** (Se Preliminary Variation Assessment Report, s. 66.)

Det bör naturligtvis vara så att dessa allvarliga skadeverkningar också framkommit i Novartis studier av Ritalin på vuxna, eftersom preparaten är snarlika och Ritalin LA inte har någon annan farmakologisk effekt än Concerta. Detta under förutsättning att studierna utförts på samma sätt och att *bedömningen* gjorts på samma sätt.

Men vad jag hittills har sett har inte det ovanstående tagits upp till analys vad gäller Ritalin. Jag har överhuvudtaget inte sett begreppet aggression nämnas. Vad som däremot finns

medtaget i andra nationella utredningar är det i dessa sammanhang betydligt mildare ”irritabilitet”, som tillsammans med ”ångest” (”angst”) beskrivs som vanliga, utan att det, underligt nog, ses som något allvarligt.

Jag vill med anledning av det ovanstående fråga:

1. Har inte Sundhedsstyrelsen i sin utredning av Novartis ansökan om Ritalin för vuxna funnit bevis på att preparatet, precis som Concerta, orsakar ***aggressioner*** hos vuxna (var finns i så fall detta beskrivet)?

2. Jag antar att svaret är ja, och frågar då: Var det lika stor risk för de vuxna i studierna av Ritalin att drabbas av aggressioner som det var i studierna av Concerta (en 116 % högre risk)?

3. Hur många av försökspersonerna som fick Ritalin drabbades av så allvarliga former av aggression att de var tvungna att tas ur studien (det var alltså 13 av de 596 försökspersonerna i Concertagruppen för vilket detta gällde)?

4. Om skillnaden är stor mellan frekvensen av aggression i Ritalinstudierna gentemot Concertastudierna, hur kommer det sig? Beror det på att Novartis har analyserat och kodat effekterna av skadeverkningen på annat sätt än vad Janssen gjorde (som ”irritabilitet” i stället för ”aggression”) eller beror det på att läkemedelsmyndigheten (BfArM) inte har ställt samma ingående frågor till Novartis om saken som MHRA gjorde till Janssen?

Ser fram mot ett snabbt svar.

Vänliga hälsningar
Janne Larsson
skribent
(Snöbollsgränd 22
129 45 Hägersten)