Till Jens Heisterberg, Danmarks representant i CHMP
Kopia: Generaldirektör Else Smith Sundhetsstyrelsen
Kopia: Katrine Damkjaer Madsen Regulatory Coordinator Sundhetsstyrelsen

Texten nedan i PDF

19 juni 2013

Om Sundhetsstyrelsens möte med Novartis och spelet om att få Ritalin godkänt för vuxna i Danmark

Jag tackar för det snabba svaret, men måste och främst klarlägga att min skrivelse inte är en fråga om ”synpunkter”, utan en begäran om att i utredningen göra fullt bruk av de **tydliga bevis** som faktiskt finns om de skadliga effekterna av metylfenidat på vuxna.

Som du vet har Novartis för sin ansökan valt länderna Danmark, Sverige, Tyskland för att dessa betraktas som ”on board with adult ADHD” (som vi kunde läsa i en publikation från läkemedelsindustrin nyligen). Novartis vet att man i dessa länder kan förvänta sig en annan typ av handläggning än den i andra mer kritiska länder. Tyskland, som leder ”the work sharing procedure”, har som enda land i Europa godkänt ett metylfenidatpreparat (Medikinet, 2011), och Novartis vet att ribban är lågt satt när det gäller kraven för godkännande av också Ritalin. Danmark och Sverige har målat in sig i ett hörn – med en exceptionellt hög andel off label-förskrivning av metylfenidat till vuxna – och hade räknat med att Concerta skulle bli godkänt redan 2010. Nu blev det inte så, och både de danska och svenska läkemedelsverken måste nu lösa ”problemet” genom att driva igenom ett godkännande för Ritalin. När Novartis hade sitt hemliga möte med Sundhetsstyrelsen var det en fråga för bolaget om att få reda på hur lågt ribban var satt – så att man sedan kunde leverera de studier som Sundhetsstyrelsen utan större ifrågasättanden skulle acceptera, och använda som grund för godkännandet av Ritalin för vuxna.

Och det är här min skrivelse kommer in. Jag begär att data i den nyligen (2011) avslutade omfattande utredningen av effekterna och skadorna av metylfenidatpreparatet Concerta fullt ut används i utredningen om Ritalin.

Det är numera fullständigt känt att läkemedelsmyndigheter antingen kan ifrågasätta läkemedelsbolagens data och statistiska analyser eller helt enkelt acceptera dessa och bara godkänna ansökningarna. Författare som Marcia Angell (The Truth About the Drug Companies) Ben Goldacre (Bad Pharma), Charles Medawar (Medicines out of Control), har belyst förhållandena till fullo.

I fallet med Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna ifrågasättes läkemedelsbolagets data och statistiska analyser på ett kraftfullt sätt. Och plötsligt ändrades de i vetenskapliga tidskrifter publicerade *positiva* studierna till något annat: Concerta befanns ha en negativ nytta-riskbalans.

Som du förstår är jag övertygad om att Sundhetsstyrelsen (tillsammans med andra inblandade läkemedelsmyndigheter) inte alls kommer att ifrågasätta Novartis ansökan på det sätt som kritiska läkemedelsmyndigheter gjorde med Janssens ansökan om Concerta. De danska, svenska och tyska läkemedelsmyndigheterna **behöver** driva igenom ett

godkännande av Ritalin för att ta sig ur den omöjliga situation man skapat – med mängder av patienter som får ett preparat som faktiskt befunnits ha en negativ nytta-riskbalans.

Så jag begär alltså att Sundhetsstyrelsen tar full hänsyn till de faktiska bevis som redan finns om effekterna av metylfenidat på vuxna, och att man utifrån denna kunskap starkt ifrågasätter de data och statistiska analyser som Novartis lämnat in om Ritalin.

För att kunna göra detta måste Sundhetsstyrelsen och dess ansvariga handläggare ha tagit till sig informationen i Concertautredningen fullt ut.

Jag begär därför en bekräftelse av dig på att du och ansvariga utredare på Sundhetsstyrelsen tagit del av de nedanstående 10 punkterna i den avgörande europeiska utredningen om Concerta – jag har gett exakta sidangivelser så att det ska bli lättare att utföra och svara:

1. Den utredande europeiska läkemedelsmyndigheten, engelska MHRA, och holländska CBG kom fram till: ”**Nytta/Risk för Concerta i den föreslagna indikationen [för vuxna] 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)

10. Den sammanfattande tabell som jag klistrat in i mailet nedan. (”Response Document” s. 84, 11 januari 2011.) Vad säger Sundhetsstyrelsen om ”safety” av ett preparat som gav följande resultat:

- De personer som fick Concerta hade en **270 procent högre risk** att drabbas av skador på **hjärt-kärlsystemet i form av hjärtarytmier** (och en än högre risk för takykardi);
- De personer som fick Concerta hade en **116 procent högre** risk att drabbas av **aggression**;
- De personer som fick Concerta hade en **62 procent högre** risk att drabbas av **depression**;
- De personer som fick Concerta hade en **225 procent högre risk** att drabbas av **neurologiska skador i form av dystonier** (som ofrivilliga muskelrörelser, tics);
- De personer som fick Concerta hade en **190 procent högre** risk att drabbas av **mani/psykos**;
- De personer som fick Concerta hade en **295 procent högre risk** att drabbas av **aptitlöshet**.

Och som i mailet nedan: Den form av ”withdrawal study” som Sundhetsstyrelsen givit Novartis tips om, måste nu, i ljuset av studien av Volkow/Swanson anses som bedräglig och vilseledande. Se artikeln “Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder”, in PLOS ONE, 15 May 2013, http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063023 Sundhetsstyrelsen måste således grundat på dessa nya vetenskapliga rön underkänna Novartis withdrawal study – den visar högst sannolikt bara att metylfenidat åstadkommer skadliga kemiska förändringar i hjärnan vid långtidsbehandling.

Jag ser fram mot en bekräftelse på punkterna 1-10 ovan.

Vänliga hälsningar

Janne Larsson
Skribent
Stockholm

From: JENS HEISTERBERG - 9198
Sent: Wednesday, June 19, 2013 1:48 PM
To: 'Janne Larsson'
Subject: SV: Om Sundhetsstyrelsens hemliga råd till Novartis för godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark

Kære Janne Larsson.

Tak for din henvendelse og dine synspunkter vedrørende ADHD-medicin til voksne.

Indledningsvist kan jeg fortælle, at methylphenidat aktuelt ikke er godkendt til ADHD hos voksne i Danmark.

Jeg kan desværre ikke kommentere den aktuelle sag. Men jeg kan generelt sige følgende:

- Når vi som lægemiddelmyndighed har møde med lægemiddelfirmaer, forsøger vi at vejlede firmaet bedst muligt mht. design af kliniske studier, antal patienter, analyser, præsentation af data mv. Det sker for at sikre os et tilstrækkeligt grundlag for at vurdere, om lægemidlet skal godkendes til den ansøgte indikation eller ej.
- Ved vurderingen har vi fokus på safety. Men i den samlede vurdering af benefit-risk ser vi selvfølgelig også på den terapeutiske effekt af lægemidlet (efficacy), alvorligheden af sygdommen, andre tilgængelige behandlingsformer, lægemiddelinteraktioner og mange andre aspekter.

Med venlig hilsen

Jens Heisterberg
Ovl.
Sundhedsstyrelsen

Fra: Janne Larsson [mailto:janne.olov.larsson@telia.com]
Sendt: 19. juni 2013 00:04
Til: JENS HEISTERBERG - 9198
Cc: Sundhedsstyrelsen
Emne: Om Sundhetsstyrelsens hemliga råd till Novartis för godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark

Till Jens Heisterberg, Danmarks representant i CHMP
Kopia: Generaldirektör Else Smith Sundhetsstyrelsen
Kopia: Katrine Damkjaer Madsen Regulatory Coordinator Sundhetsstyrelsen

Texten nedan i PDF http://jannel.se/brevDMA.Ritalin.pdf

Om Sundhetsstyrelsens hemliga råd till Novartis för godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark

Jag sitter med ett hemligstämplat protokoll min hand - ett möte mellan Sundhetsstyrelsen och Novartis. På mötet ger myndigheten Novartis tips om hur bolaget ska göra för att få igenom ett godkännande av Ritalin för vuxna i Danmark. Är det så här det går till när psykiatriska preparat bedöms vara ”säkra och effektiva”?

Det är känt att läkemedelsbolaget Novartis valt ut några välvilligt sinnade länder i Europa för sin ansökan om att få Ritalin godkänt för vuxna. Det är länder, som man uttrycker sig, är ”on board with adult ADHD”. Och till de länderna hör absolut Danmark, Sverige, Tyskland. Syftet är att driva igenom ett godkännande i dessa välvilliga länder, för att sedan utnyttja det godkännandet till att få ut Ritalin (metylfenidat) i övriga länder i Europa.

Jag tycker det är fantastiskt att läsa hur Sundhetsstyrelsen ger goda råd till Novartis för hur man bäst får igenom godkännandet av Ritalin i Danmark – många tror säkert felaktigt att det är de klara vetenskapliga bevisen, som framkommer när studierna är färdiga, som avgör godkännandet.

Uppenbarligen bekymrar sig Sundhetsstyrelsen för vad media skriver om ADHD-medicinering i Danmark, även om den exakta oron är hemligstämplad. Det är svårt att förstå vilka PR-råd Sundhetsstyrelsen gett till Novartis för att förbättra mediarelationerna. Vi kan bara läsa:

Sundhetsstyrelsen berättar för Novartis att man tycker att deras plan ser bra ut. Det räcker att man inkluderar 300 patienter i studierna, 100 av dem för en lite längre tid. Myndigheten skriver att det är lite lågt **”but depending on safety findings this can be acceptable, since methylphenidate has been used for many years”.** Sundhetsstyrelsen berättar vidare för Novartis **”the importance they will place on safety”,** och avslutar också med att säga: **”Safety will be the focus of the assessment.”**

Och nu kommer mina frågor till dig och Sundhetsstyrelsen – om just ”safety”:

Hur kan myndigheten ens tänka på att godkänna ett metylfenidatpreparat för vuxna med tanke på vad som framkommit i utredningen om Janssens studier av det närmast identiska preparatet Concerta?

Du och Sundhetsstyrelsen vet naturligtvis mycket väl att den omfattande europeiska utredningen av Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna slutade med att man fann att metylfenidatpreparatet hade ”en negativ nytta-riskbalans” för vuxna och måste ges **underkänt**.

Jag klistrar här in den belysande tabell som Janssen tvingades lämna in om vad som framkommit i de sammantagna studierna av Concerta. Notera att det här rör sig om **dubbelblinda kontrollerade studier där 905 personer fick Concerta/placebo. Notera att de inlämnade sammanlagda studierna för Concerta involverade 1369 personer.**

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)

I läkemedelsbolagets **tre bästa** studier av Concerta på vuxna, de som Janssen noggrant valt ut för sin ansökan, framkom alltså följande skador i de **kortsiktiga studierna** på upp till 13 veckor, när Concerta jämfördes med sockerpiller:

- De personer som fick Concerta hade en **270 procent högre risk** att drabbas av skador på **hjärt-kärlsystemet i form av hjärtarytmier** (och en än högre risk för takykardi);
- De personer som fick Concerta hade en **116 procent högre** risk att drabbas av **aggression**;

- De personer som fick Concerta hade en **62 procent högre** risk att drabbas av **depression**;
- De personer som fick Concerta hade en **225 procent högre risk** att drabbas av **neurologiska skador i form av dystonier** (som ofrivilliga muskelrörelser, tics);
- De personer som fick Concerta hade en **190 procent högre** risk att drabbas av **mani/psykos**;
- De personer som fick Concerta hade en **295 procent högre risk** att drabbas av **aptitlöshet**.

De europeiska läkemedelsmyndigheterna krävde i juli 2010, efter att ha analyserat Janssens sammantagna studier, följande: ”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].” För att undvika den stora PR-skandalen fann Janssen det för gott att i det läget dra tillbaka sin ansökan.

Naturligtvis har Ritalin samma skadeverkningar som Concerta. Dessa allvarliga skadeverkningar har redan bevisats. Så hur kan Sundhetsstyrelsen, när man nu vill godkänna Ritalin, bortse från de allvarliga skadorna som framkommit i den 2011 avslutade utredningen om Concerta?

Jag vill också avslutningsvis informera om den unika studie om metylfenidats långsiktiga effekter som presenterats nyligen. Det är omöjligt att behandla Novartis ansökan om Ritalin till vuxna utan att ha tagit full hänsyn till vad som framkommit i denna studie. Sundhetsstyrelsen har, som det framkommer på mötet med Novartis, gett råd om den ”withdrawal study” som ska bevisa Ritalins långsiktiga positiva effekt. Låt mig få påpeka det ytterst bedrägliga i denna studieutformning. Volkow/Swanson har i den nya studien visat att **metylfenidat åstadkommer skadliga förändringar i hjärnan vid långtidsbehandling (ett år).** Det är med andra ord denna förändring vi ser när placebo abrupt sätts in efter långtidsbehandling med Ritalin. Se artikeln “Long-Term Stimulant Treatment Affects Brain Dopamine Transporter Level in Patients with Attention Deficit Hyperactive Disorder”, in PLOS ONE, 15 May 2013, http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063023

Vänliga hälsningar

Janne Larsson
skribent
Stockholm