

Öppet brev till Socialstyrelsens psykiatriker Ylva Ginsberg om läkemedelsbolaget Janssen, det underkända "ADHD-preparatet" Concerta, oredlighet i forskning – och 700 skattemiljoner

12 november 2017

Bästa Ylva Ginsberg,

Din nya roll som anställd medicinsk expert på Socialstyrelsen kräver att du följer lagkraven om objektivitet, saklighet och opartiskhet. Förvaltningslagen kräver också att du nu, som myndighetens representant, till sist ger tydliga svar på de ytterst relevanta och brännande frågorna nedan.



Ämnet för brevet är dina sekretessavtal med läkemedelsbolaget Janssen, din och läkemedelsbolagets falska framställning av forskningsresultat om Concerta, och hur läkemedelsbolaget kunnat sälja ett för målgruppen vuxna underkänt preparat för nästan 900 miljoner kronor (!) i Sverige.

Läkemedelsbolaget Janssen ansökte år 2010 om att få det narkotikaklassade "ADHD-preparatet" Concerta godkänt *för vuxna* i Europa. Janssen valde ut de, i sitt tycke, tre mest fördelaktiga studierna, där man provat Concerta på 596 vuxna och jämfört med 309 personer, som fick placebo. Den utredande europeiska läkemedelsmyndigheten, engelska MHRA, och holländska CBG kom i juli 2010 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"). Sammantaget blev resultatet av Janssens inlämnade studier, att man inte kunde påvisa en positiv effekt ens kortsiktigt (efter sju eller tretton veckor). Läkemedelsmyndigheten skrev att ansökan "**should be refused**" [1].

Trots att Janssen (i juli 2010) hade vetskap om *underkännandet* av Concerta i den europeiska utredningen tillät man publiceringen av *helt motsatta data* om Concertas effekter och biverkningar för vuxna i en av bolaget sponsrad expertgrupps konsensusdokument (i september 2010), som kom att användas i Janssens marknadsföring av preparatet [2]. En jämförelse av de data som framkommit i den av engelska MHRA ledda utredningen av Concerta och vad som påstods i konsensusdokumentet visar följande.

Konsensusdokumentet:	Den europeiska utredningen:
"... centralstimulantia är den överlägset bäst studerade och mest effektiva behandlingen för ADHD". "Centralstimulantia är effektiv för ungefär 70 % av [de vuxna] patienterna med ADHD i kontrollerade studier."	"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"). Sammantaget blev resultatet av Janssens inlämnade studier – "failed", misslyckat; man kunde inte påvisa en positiv effekt ens kortsiktigt (efter sju eller tretton veckor).

<p>"Centralstimulantia förbättrar problem som ... aggressionsutbrott, humörsvängningar."</p>	<p>"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.")</p>
<p>"Biverkningarna är vanligtvis milda och övergående ..."</p>	<p>"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."</p>
<p>"Det är viktigt att känna till att både kliniska studier och klinisk erfarenhet stöder synsättet att metylfenidat inte leder till beroende av centralstimulantia eller [andra] droger. Tvärtom så har det visats att den har en neutral eller reducerande inverkan på missbruk och risken för återfall."</p>	<p>"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.") <p>" ... 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."</p> </p>

Janssens expertgrupp kom utifrån ovanstående data i konsensusdokumentet fram till att Concerta (metylfenidat) är **"first choice medication treatment"** för vuxna med ADHD **"baserat på en omfattande och ännu växande mängd data om effektivitet och säkerhet"**.

Janssen visste vid tidpunkten för publikationen att varken effektivitet eller säkerhet ansågs existera för Concerta för vuxna. *Trots det* tillät man att ovanstående falska marknadsföringsbudskap framfördes och spreds till läkare och myndigheter.

Mina frågor till dig Ylva Ginsberg utifrån det ovanstående: Du framhåller som merit i ditt till Socialstyrelsen, i samband med anställningen, inlämnade CV att du är medlem i den av Janssen sponsrade gruppen European Network Adult ADHD, och är medförfattare till det ovan citerade konsensusdokumentet "vilket hör till fältets 5 % mest citerade artiklar".

- 1. Visste du när det undertecknade dokumentet gavs ut att man i den föregående europeiska utredningen av Janssens ansökan kommit fram till att "Nytta/Risk för Concerta i den föreslagna indikationen [för vuxna] är negativ"?**
- 2. Om du visste det hur kunde du underteckna ett dokument som, i sin publikation två månader efteråt, gav helt motsatta data om metylfenidats (Concertas) effekter på vuxna?**

Du var i högsta grad delaktig i två av de tre dubbelblinda studier som Janssen lämnade in som stöd för sin ansökan: studie 3002 (5 veckor) och studie 3013 (13 veckor). (Den tredje var studie 02-159 på 7 veckor).

I den utförliga europeiska utredningen kom man fram till:

”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, s. 112]

Man beskrev 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)”. [1, s. 65]

Notera att 13 av de personer som fick Concerta drabbades av så *allvarliga* aggressionsrelaterade skadeverkningar att de fick avbryta studierna. INGA av de 309 personerna i placebogrupperna drabbades av så allvarliga aggressioner.

Man noterade att **71 av 596 försökspersoner (11,9 %) ur Concertagrupperna hade drabbats av aggressioner (gentemot 17, motsvarande 5,5 %, i placebogrupperna).** [1, s. 64]

Och skrev vidare om detta:

”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, s. 66]

Mina frågor till dig Ylva Ginsberg utifrån det ovanstående: Den senare (2011) publicerade artikeln om studie 3013, har dig som en av huvudförfattarna [3]. Ingenstans i artikeln kan man hitta ordet aggression eller någon analys av aggressionsrelaterade skadeverkningar. Också i artikeln om studie 3002, i vilken du var en av prövarna, lyser redovisningen om aggressioner med sin frånvaro. Ett enda omnämnande av aggression gjordes (s. 984): ”Patienter återhämtade sig från alla biverkningar, förutom för en rapport om aggression...”. [4] I artikeln om den tredje studien (studie 02-159) var du inte inblandad [5]. Ingenstans i den artikeln kan man läsa något om aggression eller fientlighet.

- 3. Hade du tillgång till de data om aggressionsrelaterade skadeverkningar som låg bakom MHRAs slutsats (“A causal relationship with Concerta was established for aggression...”) när du undertecknade manuskriptet för studie 3013, eller var artikeln framtagen av Janssen utan att ”författarna” hade tillgång till dessa data?**
- 4. Om du hade tillgång till dessa data, hur kunde du underteckna en artikel som är ett flagrant exempel på ”ohederlig inklusion eller exklusion av data ... bedräglig analys av data som avsiktligt förvränger tolkningen” [6], med andra ord – forskningsfusk?**

Överenskommelsen mellan Janssen och läkemedelsmyndigheten var att Concerta (med sin negativa nytta-/riskbalans) inte fick användas vid nyinsättning hos vuxna.

Det var en bindande överenskommelse. Läkemedelsbolaget skulle inte föra ut preparatet till den patientgrupp det precis underkänts för. Som "belöning" för det gick berörda myndigheter med på att läkemedelsbolaget inte i produktbeskrivningen behövde berätta om de skador som bevisats i bolagets samlade studier av preparatet på vuxna.

Det var en rimlig överenskommelse. Patientsäkerhetslagen säger att patienter har rätt till att få riktig information om biverkningar och effekter av olika behandlingar. Men om nu inga patienter skulle få preparatet begick man förstås inga brott mot informationskravet och inget bedrägeri hade skett.

Problemet var bara att läkemedelsbolaget inte följde sin del av överenskommelsen. I stället förde man ut preparatet i Sverige till den patientgrupp det just underkänts för, till ett samlat försäljningsvärde av 550 miljoner kronor på tre och ett halvt år (2010-2013). Mer än en halv miljard!

I maj 2011 avslutades den grundliga utredningen av Janssens ansökan om att få skriva ut Concerta till vuxna i Europa, inklusive i Sverige. Utredningen var grundlig på så sätt att handläggarna i det engelska läkemedelsverket (MHRA), som ledde utredningen, ifrågasatte Janssens presenterade data och krävde svar på många avgörande punkter. Läkemedelsbolaget fick, som framgått ovan, i juli 2010 veta att ansökan om nyinsättning av Concerta på vuxna "**should be refused**" (bara de som passerat 18-årsålder och *tidigare* fått metylfenidat utan allvarliga biverkningar kunde komma ifråga).

Janssen svarade på de punkter som handläggarna krävt, och insåg att underkännandet skulle komma att sluta med ett formellt underkännande, och en PR-katastrof; Concerta var inte alls "safe and effective" utan gav bevisligen fler skador än den potentiella nytta som det kunde ha. I januari 2011 berättade man därför att man drar tillbaka ansökan, att man inte längre försöker få ett godkännande av Concerta för vuxna.

I den bindande överenskommelse som blev resultatet skriver läkemedelsbolaget Janssen självt att för att Concerta ska kunna skrivas ut till vuxna "**så måste de patienter med ADHD som kan komma i fråga för fortsatt behandling in i vuxenålder, tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att visa ett adekvat gensvar och acceptabel tolerans.**"

Det ska betonas att det ord som används är "**måste**" – på engelska "**must**", med den klara betydelsen av *tvång* eller *nödvändighet*, valmöjligheter är uteslutna. I originaldokumentet framställdes saken av Janssen på följande sätt:

..... 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 an adequate response and acceptable tolerability.

Eftersom de personer som får Concerta efter 18 års ålder **"måste"** ha fått det förut, och då inte fått allvarliga biverkningar (visat "acceptable tolerability"), så säger bolaget Janssen vidare i dokumentet att de nu som vuxna, inte kan förväntas ha ökad risk för *nyuppträdande* "ångest, agitation och spänning", eller "aggression och fientligt beteende", jämfört med barn.

Och därför, säger bolaget, kan vi inte behöva ge ut speciella varningar för de skador som bevisats uppkomma i studierna på vuxna – om just ökad risk för nyuppträdande "ångest, agitation och spänning", och "aggression och fientligt beteende".

I originaldokumentet ser det ut så här, angående **aggression och fientligt beteende** (där SmPC betyder produktresumé):

In line with the proposed SmPC 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 an adequate response and acceptable tolerability. Adult patients who continue to receive CONCERTA and thus have previously tolerated treatment with methylphenidate would not be expected to be at a substantially increased risk of new-onset aggressive and hostile behavior relative to children and adolescents. Therefore it is unlikely that these symptoms would emerge for the first time in individual patients with ADHD who continue to receive CONCERTA into adulthood.

Läkemedelsbolaget skriver alltså: "I överensstämmelse med den föreslagna produktresumén [för Concerta], så måste de patienter med ADHD som kan komma i fråga för fortsatt behandling in i vuxenålder, tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att visa ett adekvat gensvar och acceptabel tolerans. Vuxna patienter som fortsätter att få Concerta och sålunda tidigare har tolererat behandling med metylfenidat kan inte förväntas att substantiellt ha en ökad risk för nyuppträdande av aggressivt och fientligt beteende jämfört med barn och ungdomar. Det är därför osannolikt att dessa symtom kommer att uppträda för första gången hos enskilda patienter med ADHD som fortsätter att få Concerta in i vuxenålder."

Vi kan läsa det här på några av sidorna i dokumentet **"Response to the 26 April 2011 Final Variation Assessment Report and Day 115 CMS comments"**, från den 20 maj 2011 [7].

Förhållandet var alltså, i och med denna överenskommelse, att inga vuxna personer som inte tidigare fått Concerta/metylfenidat (med "adequate response and acceptable tolerability") kunde komma i fråga för förskrivning av preparatet.

Vi kan konstatera att *om* vuxna personer, som inte uppfyller kriterierna ovan, trots allt skulle förskrivas Concerta så vore det – *i varje enskilt fall* – ett brott mot patientsäkerhetslagens bestämmelser om informationsskyldighet. Vi kan också konstatera att *om* läkemedelsbolaget Janssen tillät denna förskrivning av Concerta gjorde man sig skyldig till ett brott mot överenskommelsen – ett allvarligt fall av bedräglig verksamhet; av liknande slag som i domstolsfallet i Texas där bolaget ålades att betala 158 miljoner dollar för sin bedrägliga verksamhet runt neuroleptikan Risperdal [8-10]. Vi kan i domstolshandlingarna från målet i

Texas hitta många beröringspunkter med förskrivningen av Concerta till vuxna i Sverige: hur man **"dolde och underlät att avslöja information om säkerheten"** och effekterna av aktuellt preparat; hur man anskaffade **"key opinion leaders"**, **"rådgivare"** och **"experter"**, och hur det genom att man gav dessa **"forskningsanslag"**, **"konsultarvoden"** och **"förhöjt professionellt rykte"** publicerades **"vinklad forskning till förmån"** för läkemedelsbolagets preparat.

Så Janssen såg inte bara till att förskrivningen av Concerta till vuxna i Sverige *fortsatte*, man såg till att den *ökade kraftigt*.

Uppgifter från e-Hälsomyndigheten visar att läkemedelsbolaget i Sverige 2013 sålde det för vuxna *underkända* Concerta för 180 miljoner kronor – för just vuxna [11]. Vilket betyder att bolaget, sedan man fick besked om att preparatet skulle *underkännas* för vuxna i Europa, i juli 2010, **på tre och ett halvt år sålt Concerta i Sverige för 550 miljoner kronor – mer än en halv miljard – för den grupp det just underkänts för**. Alltså för den grupp som man precis gett besked om *inte* kan komma ifråga för denna försäljning (annat än i de mycket få fall där personen fått preparatet före 18 års ålder, med *"adequate response and acceptable tolerability"* och där ett utsättningsförsök vid övergången till vuxenliv misslyckats). **Medräknat åren efteråt uppgår nu försäljningen av Concerta till vuxna i Sverige, av det för vuxna år 2010 underkända preparatet, till nästan 900 miljoner kronor! Skattebetalarna kan uppskattas ha fått stå för 80 % av försäljningsvärdet (läkemedelsförmånen) – och alltså fått betala runt 700 miljoner för denna bedrägliga försäljning.**

Mina frågor till dig Ylva Ginsberg utifrån det ovanstående: Du har för läkemedelsbolaget Janssens räkning hållit föredrag om "ADHD-behandling" under åren 2010-2014 och för det fått 130 000 kronor (förutom alla dina uppdrag för andra läkemedelsbolag) [12].

- 5. Har du i dessa föredrag för förskrivare noggrant gått igenom att Concerta blivit *underkänt* för nyinsättning på vuxna, och för att förskrivning ska få ske, "så måste de patienter med ADHD som kan komma i fråga för fortsatt behandling in i vuxenålder, tidigare ha behandlats med metylfenidat och fortsätta att visa ett adekvat gensvar och acceptabel tolerans"?**
- 6. Har du i dessa föredrag gjort klart att förskrivning av Concerta till vuxna *inte* är någon vanlig "off-label-förskrivning", utan att Concerta blivit *underkänd* för nyinsättning på vuxna, och att det finns en bindande överenskommelse mellan läkemedelsbolaget och läkemedelsmyndigheten att varningar om de skador som framkommit i studierna på vuxna *inte* behövt framhållas i produktbeskrivningar av det skälet att det *inte* är aktuellt med nyinsättning av Concerta på vuxna?**

Du har tecknat sekretessavtal i dina uppdrag för Janssen och andra läkemedelsbolag. Det är en självklarhet att en tjänsteman på Socialstyrelsen, som har sekretessavtal (om yppandeförbud) med tillverkarna av ADHD-preparat, inte kan medverka i en saklig och objektiv handläggning av frågor som berör dessa preparat på myndigheten.

Ett betydande tidigt exempel är ett avtal som du har med läkemedelsbolaget Janssen om en studie av Concerta [13]. Enligt avtalet utfäster du dig till följande:

“By acceptance of this proposal, I agree that all information, data and materials received by myself from Janssen-Cilag AB in connection with the clinical trial (see above) shall be considered proprietary to Janssen-Cilag AB and of a highly confidential nature. I further agree that none of said information, data or material shall be either directly or indirectly disclosed to any third party, or otherwise made use of without the prior written consent of Janssen-Cilag AB.”

Min fråga till dig Ylva Ginsberg utifrån det ovanstående:

7. Kan du skicka mig det dokument som visar att du i och med din anställning som saklig, objektiv och opartisk medicinsk expert på Socialstyrelsen nu är fritagen från alla tidigare sekretessavtal du tecknat med läkemedelsbolaget Janssen och andra läkemedelsbolag?

Janne Larsson

skribent

janne.olv.larsson@telia.com

[1] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report*, PVAR, juli 2010, (s. 3)

<http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf>

[2] Kooij et al, “European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD”, *BMC Psychiatry*, 3 september 2010, <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/67>

[3] Casas, Rösler, Kooij, Ginsberg, Ramos-Quiroga, Heger, Berwaerts, Dejonckheere, van der Vorst, Schäuble. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; Early Online, 1–14.

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2011.600333>

[4] Medori R, J Ramos-Quiroga A, Casas M, Kooij JJS, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(10): 981-989.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000632230701102X>

[5] Adler, Zimmerman, Starr, Silber, Palumbo, Orman, Spencer. Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Dose-Escalation Study, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2009, 29, 239-247.

http://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/2009/06000/Efficacy_and_Safety_of_OROS_Methylphenidate_in.8.aspx

[6] CODEX, Regler och riktlinjer för forskning, <http://www.codex.vr.se/etik6.shtml>

[7] MHRA and Janssen, “Response to the 26 April 2011 Final Variation Assessment Report and Day 115 CMS comments”, 20 maj 2011, <http://jannel.se/Concerta.Janssen.Response.pdf>

[8] Delstatsåklagare Greg Abbott, “Plaintiff’s Second Amended Petition”, 12 december 2008,

<http://jannel.se/texas-janssen-complaint.pdf>

[9] New York Times, “J. & J. to Pay \$158 Million to End Suit Filed by Texas” 19 januari 2012,

<http://www.nytimes.com/2012/01/20/business/johnson-johnson-settles-risperdal-claim-in-texas.html>

[10] Rothman, “Expert Witness Report”, 15 oktober 2010, <http://jannel.se/Rothman.Report.pdf>

[11] e-Hälsomyndigheten, statistik över förskrivningen av ADHD-medel i Sverige, 2008-2013,

<http://jannel.se/Centralstimulantia.2013.pdf>

[12] Ginsberg, Jävsdeklaration, 15 januari 2015, <http://jannel.se/GinsbergConflictsOfInterest.pdf>

[13] Ginsberg/Janssen, *Confidentiality Agreement*, 12 december 2004,

<http://jannel.se/janssen/ginsberg.confidentialityagreement.PDF>