

Svensk mörklagd Cipramilstudie av psykiatriker Anne-Liis von Knorring till grund för miljonstämning i USA

Det är en toppnyhet i New York Times: psykiatriprofessor Anne-Liis von Knorrings och läkemedelsbolaget Lundbecks mörklagda studie om Cipramil till barn. Det amerikanska justitiedepartementet har stämt Lundbecks samarbetspartner i USA på mångmiljonbelopp. Det handlar om mutor, illegal marknadsföring och mörkläggnig av läkemedelsprövningar med negativt resultat.

Den 25 februari berättade New York Times att justitiedepartementet stämt läkemedelsbolaget Lundbecks amerikanska samarbetspartner Forest på mångmiljonbelopp [1]. Forest marknadsför Lundbecks antidepressiva medel Cipramil (Celexa) och Cipralext (Lexapro) i USA.

I artikeln sägs att Forest lurat staten på miljontals dollar – läkemedelsbolaget hade genom bedräglig marknadsföring fått läkare att skriva ut Cipramil till barn och ungdomar, för vilka det antidepressiva medlet aldrig varit godkänt. I artikeln sägs att grunden för stämningen är en mörklagd studie ("Lundbeckstudien"), vars negativa resultat högre chefer inom Forest känt till sedan 2001, men som man under tre år därefter undanhållit allmänhet, läkare och egna lägre chefer. I stället slog man på trumman för en annan studie av Cipramil på barn, som sades visa att medlet var säkert och effektivt.

Och för kopplingen till Sverige: Den mörklagda studien är – hör och häpna – utförd av psykiatriprofessor Anne-Liis von Knorring, barnpsykiatriker i Uppsala, vetenskapligt råd på Socialstyrelsen och konsult åt Läkemedelsverket! Professor von Knorring och hennes forskningsmedarbetare, landets främsta förespråkare för antidepressiva medel till barn, barnpsykiatriker Gunilla Olsson hör till den lilla utvalda skara som känt till resultatet av den mörklagda studien sedan runt år 2000.

Bakgrunden är som följer

I USA kan läkemedelsbolag få ett halvårs förlängning av patentet på ett läkemedel om de också utför prövningar av preparatet på barn och ungdomar. Ett halvårs förlängning av patentet på Cipramil (som gick ut 2002) skulle vara värt *mycket* för Forest (och Lundbeck). I syfte att få en sådan förlängning lämnade Forest den 18 april 2002 in två studier på barn och ungdomar till det amerikanska läkemedelsverket FDA. Samtidigt ansökte man om att få Cipramil godkänt för barn och ungdomar.

I stämningen från justitiedepartementet kan man läsa att FDA den 15 juli 2002 godkände Forests ansökan om *patentförlängning* – grundat på att man utfört sina två studier på barn – man fick ett halvårs förlängning av patentet på Cipramil till vuxna (under vilken tid inget annat läkemedelsbolag fick tillverka samma piller).

Men när det gällde ansökan om godkännande av Cipramil för barn avslag FDA denna, den 23 september 2002. För att förstå resten av berättelsen måste man känna till att FDA-reglerna säger att ett *avslag och skälen för detta* är konfidentiell information – den meddelas *enbart* till läkemedelsbolaget i fråga, inte till någon annan.

Det är först nu, 6 år senare, och i och med justitiedepartementets stämning av företaget, som FDAs avslag av ansökan och skälen till detta blivit offentligt kända.

I justitiedepartementets stämning – som gjordes känd genom ett pressmeddelande [2] – kan man på sidan 12 läsa FDAs bedömning av "Lundbeckstudien" (Anne-Liis von Knorrings svenska/europeiska studie), och att denna studie...

**"klart är en negativ studie som inte ger något stöd för effektiviteten av citalopram [Cipramil] för pediatrika patienter med [major depressive disorder, egentlig depression]. [3]
[LÄS hela stämningen via länk nedan.]**

44. On September 23, 2002, the FDA denied Forest's request for a pediatric indication for Celexa. The FDA concluded that the Lundbeck study "is a clearly negative study that provides no support for the efficacy of citalopram in pediatric patients with [major depressive disorder]."

Man kan också i stämningen på sidan 11 läsa att "Lundbeckstudien" förutom att den var negativ, alltså **"inte visade att Cipramil var mer effektivt än placebo i att behandla depression hos pediatrika patienter"**, *också* visade att...

"14 av patienterna som tog Celexa [Cipramil] gjorde självmordsförsök eller rapporterade om självmordsidéer (dvs. tankar på självmord) jämfört med bara 5 av patienterna som fick placebo. Med ett statistiskt test, var detta resultat 'signifikant', och med ett annat statistiskt test, var det 'borderline significant' ['på gränsen till signifikant']."

depression, but the Lundbeck study was negative, *i.e.*, it did not show Celexa to be any more effective than placebo in treating pediatric depression. Furthermore, in the Lundbeck study, 14 of the patients taking Celexa attempted suicide or reported suicidal ideation (*i.e.*, contemplation of suicide) compared to only 5 patients taking placebo. Under one statistical test, this result was "significant," and, under another statistical test, it was "borderline significant."

I stämningen kan man i övrigt läsa hur Lundbecks samarbetspartner Forest gömde Lundbeckstudiens resultat och i stället "aggressivt marknadsförde" en studie av Cipramil av en amerikansk psykiatriker (Wagner) – en studie som skulle visa att Cipramil var säkert och effektivt för barn. När man läser fortsättningen av denna artikel ska man också ha i åtanke att halvårsförlängningen av patentet på Cipramil i USA var värd **485 miljoner dollar (!)**, runt 4 miljarder svenska kronor (se s. 14 i stämningen).

Man kan (s. 21-22) läsa om hur läkemedelsföretaget betalade en välvillig barnpsykiatriker, dr Jeffrey Bostic, 750 000 dollar under åren 2000-2006, som ersättning för hans marknadsföring av bolagets antidepressiva medel. Bostic gjorde mer än 350 presentationer av företagets produkter, i 28 delstater, där många av dessa presentationer gällde användningen av medlen på barn. (Jämför detta med Lundbecks nedan beskrivna kampanj för Cipramil där bland annat psykiatriprofessor Anne-Liis von Knorring och barnpsykiatriker Gunilla Olsson, enligt läkemedelsbolaget, for "Land och rike runt" för att marknadsföra de antidepressiva medlen – också för barn.)

Man kan (s. 20-21) läsa om hur företagets försäljare fick läkare att skriva ut Cipramil till barn (baserat på den "positiva" studie som företagsledningen bestämt att man aggressivt skulle föra fram); och (s. 21) hur man ordnade "vidareutbildning" för läkare – som bara var lätt förklädda marknadsföringsarrangemang. (Jämför med Lundbecks nedan beskrivna landsomfattande "utbildning" av läkare i Sverige.)

Man kan (s. 29-30) läsa om hur företaget betalade viktiga psykiatriska opinionsledares fisketurer, besök på lyxiga restauranger och andra toppklassiga evenemang. (Jämför med nedanstående beskrivning av hur svenska psykiatriska opinionsledare bjöds till franska Rivieran av Lundbeck och andra läkemedelsbolag, och hur de där tillkännagav löften om "fortsatt samarbete".)

Vad gjorde då Lundbeck och dess betalda psykiatriska opinionsledare i Sverige?

Den studie som ligger till grund för stämningen i USA är alltså psykiatriprofessor Anne-Liis von Knorrings mörklagda prövning av Cipramil på barn, sponsrad av Lundbeck.

Studien inleddes år 1996 i Sverige, utökades till flera europeiska länder (Finland, Norge, Danmark, Schweiz, Tyskland och Estland), och avslutades runt år 2000. Anne-Liis von Knorring ledde studien, och hade som sin främsta forskningsmedarbetare, på Akademiska sjukhuset i Uppsala, barnpsykiatriker Gunilla Olsson.

Anne-Liis von Knorring och Gunilla Olsson kände tidigt till resultaten av studien och visste *till fullo* om dem när FDA meddelade sin bedömning att studien "klart är en negativ studie som inte ger något stöd för effektiviteten av citalopram [Cipramil] för pediatrika patienter med [major depressive disorder, egentlig depression]" år 2002.

Men vad sade Lundbeck, von Knorring och Gunilla Olsson till läkare, media och patienter?

Läkemedelsbolaget Lundbeck ger ut tidningen Transmittorn. I nummer 2 av tidningen 1999 presenterade man den "nya barnpsykiatrin". Man gjorde på ledarplats, genom psykiatriprofessor Jan Wålinder, ordförande i Lundbeckstiftelsen [4], den otroliga bedömningen: "Var fjärde barn/ungdom lider av någon psykisk störning." [5] Man förklarar:

" 'Land och rike runt' har de rest, det barn- och ungdomspsykiatriska föreläsarteamet med professor Anne-Liis von Knorring i spetsen. I Lund, Göteborg, Stockholm och Umeå har de mötts av fullsatta föreläsningssalar. Lundbecks symposieserie 'Hjärnans åldrar' och de första fyra sessionerna om barn- och ungdomspsykiatri har rönt sådan uppmärksamhet och intresse att arrangörerna tvingats boka om till större föreläsningssalar i ett par omgångar. I Stockholm slogs deltagarrekorde med en bra bit över 500 deltagare. Göteborg och Lund kom inte långt efter med drygt 300 vardera."

På Lundbeck är man alltså väldigt entusiastisk till det som närmast kan jämföras med den föredragsturné av dr Jeffrey Bostic över 28 delstater i USA, som beskrivs i det amerikanska justitiedepartementets stämning.

Gunilla Olsson förmedlar i samma nummer av Transmittorn den syn på Cipramil och andra antidepressiva medel som gått ut via föreläsarteamet. Hon säger:

"Vi vet idag att depressionsbehandling med **SSRI fungerar lika bra på unga som på vuxna depressionspatienter**. Som i så många andra medicinska sammanhang är det **viktigt att man vid en depressionssjukdom sätter in behandling och vård i ett så tidigt skede som möjligt**, inte minst för att alla allvarliga konsekvenser skall kunna undvikas." [Betonat här.] [6]

Olsson säger detta samtidigt som hon alltså är ledande forskare i den studie som enligt FDA visade det *negativa* resultat som citerats tidigare. Hon säger detta om psykofarmaka som inte alls är godkända för barn.

Det negativa resultatet av Lundbeckstudien var alltså känt för FDA och av högre chefer på Forest redan i april 2002, *och tidigare av Lundbeck och av Anne-Liis von Knorring/Gunilla Olsson*.

Trots att Anne-Liis von Knorring kände till de negativa resultaten tidigt, gjorde hon dem inte offentligt kända. Det var tvärtom så att hon, nästan *två år* efter det att Forest lämnade de *negativa* resultaten från "Lundbeckstudien" till FDA (april 2002), offentligt, i Läkartidningen, *beskrev studien på ett helt annat, positivt sätt*. I samband med att vissa positiva studier om antidepressiva medel till barn omnämns i artikeln i Läkartidningen sägs följande: "Dessutom är en studie av Cipramil på gång att slutföras, en studie i vilken Anne-Liis von Knorring själv varit koordinatör. Studien är ännu inte publicerad." Man får anta att von Knorring inte berättade för reportern

(Peter Örn) att resultatet av studien inlämnats till FDA redan 2002. Och sedan gör psykiatriprofessorn följande remarkabla uttalande (där man också får idén att studien inte är riktigt färdig):

"De enda biverkningar vi har kunnat se med Cipramil i dessa patientgrupper är en ökad frekvens av trötthet. Den ökade frekvens av självmordstankar, som vissa andra typer av läkemedel haft som biverkningar, har inte vi kunnat se i vår studie. I studien ingår 240 patienter i åldern 13–18 år och vår studie är eventuellt för liten för att resultaten ska vara helt tillförlitliga, den kanske måste utökas ytterligare." [Betonat här.] [7]

Det här är vad det amerikanska justitiedepartementet skriver i stämningen – jämför gärna med von Knorrings uttalande ovan:

"14 av patienterna som tog Celexa [Cipramil] gjorde självmordsförsök eller rapporterade om självmordsidéer (dvs. tankar på självmord) jämfört med bara 5 av patienterna som fick placebo."

Samtidigt förvandlade von Knorring i artikeln i Läkartidningen den ökade risken för självmord som rapporterats för antidepressiva medel till en förväntad och rentav *positiv* effekt, när hon sade: "Den här sortens biverkningar ingår ofta vid behandling av depressioner genom att behandlingen leder till att patienten får ork att ta sig för saker som depressionen tidigare förhindrade. Såsom att skada sig själv." von Knorrings slutsats var enligt tidningen "att det idag förmodligen ändå handlar om en underförskrivning av SSRI-preparat till ungdomar med depression". Och man ska veta att von Knorring gjorde dessa uttalanden strax efter att den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA i december 2003, med undantag för Fontex/Prozac, *bannlyst* användning av alla antidepressiva medel för barn.

Några månader senare, april 2004, åkte Anne-Liis von Knorring till Scandinavian College of Neuro-Psychopharmacology (SCNP), på en av tillverkarna av antidepressiva medel sponsrad lyxkonferens på franska Rivieran. I konferensprogrammet stod, som en lojalitetsförklaring till läkemedelsbolagen: "*We are looking confidently into the future and our continous cooperation.*" [8] Och ett av de områden man samarbetat mycket bra i var, som vi sett av det ovanstående, att mörklägga negativa forskningsresultat och att på ett bedrägligt sätt marknadsföra antidepressiva medel för barn, trots att dessa inte var godkända för behandling av barn. "Lundbeckstudien" blev efter omfattande redigeringsarbete av "statistikexperter" på bolaget till sist publicerad, i juni 2006 [9] – 5 år (!) efter det att dess resultat inlämnats till FDA.

I det amerikanska justitiedepartementets stämning av läkemedelsbolaget Forest står (s. 20) om de bedrägliga argument som företagets försäljare använde för att få läkare att skriva ut Cipramil för barn. Låt oss som jämförelse och som avslutning på den här artikeln ge ett antal citat om vad psykiatriker Gunilla Olsson, en av huvudforskarna i den mörklägda och negativa Cipramilstudien, sagt under årens lopp om att ge icke godkända antidepressiva medel till barn:

"Med SSRI har vi nu en bra möjlighet att bryta depressionerna snabbt...För att de [ungdomarna] skall kunna acceptera och fullfölja en behandling behöver de få kunskap om medicinens funktion, både biologiskt och symtomatologiskt."
Serotonin i psykiatri, nr 1, 1999.

"De nyare medlen mot depression, SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors), fungerar lika bra för tonåringar som för vuxna och är lätta att använda."
Råd till ungdomar, Netdoktor, citat ur upplaga 1 januari 2001.

"Det finns flera skäl till att medicinera ungdomar. Om man inte behandlar riskerar de att förlora mycket. En obehandlad depression kan dessutom övergå i djup depression och bli långvarig. I värsta fall kan den leda till självmord."
Pfizer pressmeddelande, 27 september 2002

"Det är alltjämt så att alltför få tonåringar får nödvändig medicin." "Trots svårigheten att få studier gjorda har man alltså kunnat visa att medlen har effekt utan allvarliga biverkningar." Vi har inte råd att förlora våra unga, Aftonbladet, 22 augusti 2003.

"...stress leder till att nervceller tillbakabildas och att de mediciner vi använder idag kan skydda cellerna och hjälpa dem växa på nytt."
Boken, Depressioner i tonåren 2004

"...antidepressiva medel är effektiva och i många fall på kort tid kan få depressionen att vända",
"Medicinerna är inte riskabla att använda".
Dagens Nyheter, den 24 november 2004

Vad säger det svenska justitiedepartementet och andra ansvariga svenska myndigheter?

Janne Larsson
skribent

janne.olv.larsson@telia.com

Referenser:

- [1] New York Times, *Drug Maker Is Accused of Fraud*, 25 februari 2009, http://www.nytimes.com/2009/02/26/business/26drug.html?_r=1&ref=health
- [2] Justitiedepartementet, Pressmeddelande, *United States Files Complaint Against Forest Laboratories for Allegedly Violating the False Claims Act*, 25 februari 2009, <http://www.usdoj.gov/opa/pr/2009/February/09-civ-163.html>
- [3] Justitiedepartementet, Stämning mot Forest Laboratories och Forest Pharmaceuticals, 13 februari 2009, <http://jannel.se/celexa-complaint.pdf>
- [4] Lundbeck, Presentation av Svenska Lundbeckstiftelsen, senast besökt den 8 mars 2009, <http://sweden.lundbeck.com/Sweden/vardpersonal/Lundbeckstiftelsen/stiftelsen/default.asp>
- [5] Transmittorn, ledare, nr 2 år 1999 (nr 7 av tidningen) http://www.transmittorn.com/nr_7/index.htm
- [6] Olsson, *Den förrådiska depressionen hos barn och ungdom*, (referat av föredrag), Transmittorn 2, 1999, http://www.transmittorn.com/nr_7/art6.htm
- [7] Läkartidningen, *Ökad försäljning av SSRI-preparat till barn trots rapporterade risker*, intervju med Anne-Liis von Knorring, 1-2, 2004, http://www.lakartidningen.se/old/content_0401/11.html
http://www.lakartidningen.se/old/content_0401/pdf/11_12.pdf
- [8] Program for 45th Annual- and 4th Mediterranean Meeting; SCNP.
- [9] Anne-Liis von Knorring et al., *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Citalopram in Adolescents With Major Depressive Disorder*[Brief Reports, juni 2006.