Till: Registrator Stockholms läns sjukvårdsområde, vidare till ansvarig verksamhetschef Johan Franck
Kopia: Annika Remaeus ansvarig ADHD-grupp Socialstyrelsen, Anders Printz psykiatrisamordnare socialdepartementet, Nils Öberg GD Kriminalvården, Anders Jonsson ordförande socialutskottet, Läkemedelsverket Kliniska prövningar
Kopia: Media

Begäran nr 3 om allmänna handlingar i Hågastudien – en offentlig utredning

8 december 2013

Bakgrund: Det här är en tredje och troligen sista begäran om allmänna handlingar i Hågastudien, och samtidigt en fortsatt ”offentlig utredning” av studien. Varken Socialstyrelsen, Läkemedelsverket, socialdepartementet, socialutskottet, landstinget eller Kriminalvården har fått en fullständig och begriplig redovisning av hur studien lagts upp, dess statistiska analys och resultat. Eftersom studien har avgörande konsekvenser inom kriminalvården behövs en sådan redovisning.

Jag tackar för det sista svaret av den 6 december och den då utlämnade viktiga handlingen. Det nedanstående är en tredje och troligen sista begäran om allmänna handlingar kopplad till studien.

1. Jag begärde under punkt 2 (i min tidigare skrivelse) att utfå underlaget till diagrammet som sades illustrera det primära utfallsmåttet, och skrev:

*”Jag vill därför bli tillställd **underlaget** till denna sammanfattning* [diagram figur 3a sidan 47, http://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41537/Thesis_Konstenius.pdf?sequence=4] *och beskrivning av det primära utfallsmåttet, alltså data **vecka för vecka (3-24)** om hur många **faktiska** urinprov, **negativa/positiva**, som diagrammet är uppgjort från/ beräkningen är gjord från, för de två grupperna. Det här betyder alltså antalet **faktiska** urinprov. Det betyder också (skilt från de faktiska urinproven) **de missade urinproven vecka för vecka**. Observera att detta underlag naturligtvis finns att utlämna – beskriven sammanfattning, diagram, skulle inte kunnat göras utan detta fullständiga underlag. Notera också att jag förstås inte vill utfå data som kan leda till att enskild kan identifieras.”*

Detta för förståelsen av studiens resultat så viktiga dokument har nu utlämnats, och jag är nöjd med den föredömliga hanteringen i ärendet på denna punkt - se vidare under punkt två nedan.

2. Jag begärde tidigare att utfå underlaget/analysen till uppgifterna om **”dagar till första positiva urinprov”,** som angetts i forskningsrapporten (på nätet och i tidskriften Addiction) som: ”Time (days) to first positive urine for any drug was significantly shorter for the placebo group (Md=**15** days, n=27) compared to the MPH group (Md=**27**, n=27).” [Kursivt här.] Inget underlag kunde lämnas ut i den form jag begärt.

Men nedan har jag räknat på saken från de två andra underlag som nu utlämnats – på det sätt som jag tror gjorts i studien. Data tycks visa att medianen för ”Time to first urine” i placebogruppen är **18** (19) dagar, och i metylfenidatgruppen **22** dagar. Skillnaden skulle i princip vara *helgen* mellan vecka 3 och 4! Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.
Vad som vidare framkommer är att det i metylfenidatgruppen första veckan (vecka 3) lämnades hela 7 faktiskt positiva urinprov (jämfört med 4 i placebogruppen).

Jag vill bli tillställd det faktiska underlaget till den i forskningsrapporten publicerade beräkningen på ”Time to first urine”, och för den händelse inget sådant finns att utlämna vill jag veta om den uppgift som publicerats i forskningsrapporten på denna punkt är ***felaktig****, och att den bör ersättas med beräkningen nedan, som alltså säger: ”Time (days) to first positive urine for any drug was* ***not*** *significantly shorter for the placebo group (Md=****18*** *days, n=27) compared to the MPH group (Md=****22****, n=27).”*

Beräkning:

Dag till första positiva urinprov Placebogrupp
Räknat på att missade prov här räknas som positiva (utan att hanteras på annat sätt än faktiska positiva prov). Baserat på utlämnade dokument om retention i studien och underlaget till diagram om negativa/positiva urinprov.

Sex personer i placebogruppen anges ha avbrutit studien (”drop out”) under de två inledande fängelseveckorna (dag 1, 4, 13, 14, 14, 14); då alltså inga urinprov analyserades eller räknades. De anges här nedan som dag 15m (missat urinprov, avbrutit). Tredje veckan (dag 15-21) var den *första* i vilken urinproven analyserades. Ytterligare 10 försökspersoner anges ha avbrutit studien vecka 3, från dag 15 till 18-19. Dessutom anges fyra ha lämnat ett positivt urinprov (=p). Medianen (Md) blir då 18 (eller 19 dagar) till första positiva urinprov. *Inte 15 som det anges i forskningsrapporten.*

1. 15m
2. 15m
3. 15m
4. 15m
5. 15m
6. 15m

   Vecka 3:
7. 15m
8. 15m
9. 15p
10. 15p
11. 18-19m
12. 18-19p
13. 18-19m
14. **18-19p**
15. 18-19m
16. 18-19m
17. 18-19m
18. 18-19m
19. 18-19m

    Vecka 4-
20. 22p
21. 22m
22. 22m
23. 22m
24. 26-27m

    Vecka 5-
25. 41m
26. 72p
27. 89m

Dag till första positiva urinprov Metylfenidatgrupp
För metylfenidatgruppen blir motsvarande sammanställning som nedan. Två personer avbröt under fängelseveckorna, 3 under vecka 3, *men* ytterligare 7 personer i gruppen anges ha lämnat faktiska positiva urinprov (=p) under denna första vecka i frihet. Medianen (Md) blir då (runt) 22 dagar till första positiva urinprov för metylfenidatgruppen. *Inte 27 som det anges i forskningsrapporten.*

1. 15m
2. 15m
   Vecka 3:
3. 15p
4. 15p
5. 15p
6. 15p
7. 18-19m
8. 18-19m
9. 18-19p
10. 18-19p
11. 18-19p
12. 18-19m
    Vecka 4:
13. 22m
14. **22p**
15. 22m
16. 26-27p
17. 26-27m
    Vecka 5-
18. 30p
19. 30m
20. 34m
21. 41m
22. 44p
23. 48p
24. 54m
25. 60p
26. 103m
27. 168 (inga)

3. Jag tog i min tidigare skrivelse upp följande om analysen av *blindningen* i studien:

I den på nätet publicerade forskningsrapporten (Study IV) kan man på sidan 57 läsa: ”Although efforts were made to maintain blinding, 48% of the participants receiving MPH in Study IV, and 48% of the placebo treated correctly identified their medication during the titration phase or after reaching the maximum dose.”

Jag skrev: *Jag vill bli tillställd ett exemplar av den skriftliga rutin som detta utfrågande om identifiering av medicinen i den sagda dubbelblinda studien måste vara baserat på (med data om när och hur man skulle fråga), och själva frågeformuläret/den skriftliga fråga som ställdes till försökspersonerna.*

Svaret jag först fick löd: ”Den skriftliga rutinen bestod av ett formulär i CRF [Case Report Form] i vecka 24 (bifogar formulären). Analysen är dock baserad på data som hämtades från patientjournalerna eftersom de personer som avbröt studien kunde inte tillfrågas om vilket läkemedel (metylfenidat/placebo) de trodde sig ha fått.”

Jag skrev då som svar: *Jag är tacksam att formuläret utlämnades, men **vill naturligtvis bli tillställd själva den analys som gjordes utifrån tillgängliga data**. Det måste framhållas att det här är en avgörande punkt då **59 %** av försökspersonerna i placebogruppen bortföll under*

”titreringsfasen” (de två veckorna i fängelset och första veckan i frihet). Dessa försökspersoner kan med stor sannolikhet antas ha identifierat att de fick ett overksamt sockerpiller i ”180 mg” i stället för narkotikan Concerta i samma höga dos.

Jag har nu fått svar på denna punkt. I svaret sägs:

”Din begäran att få ut allmän handling avseende Hågastudien, analysen om vilket, placebo eller metylfenidat, deltagarna själva trodde de hade fått i studien avslås härmed. Analysen presenteras i artikeln. Denna beräkning var en enkel kalkyl av procentuell andel av personer som gissade rätt respektive fel. Denna kalkyl gjordes för hand och baserades på uppgifter som hämtades från patientjournaler. Data infördes inte i en databas eller i något dokument.”

*Studien har **analyserats** och **presenterats** som en ”dubbelblind studie” (där alltså varken försökspersoner eller prövare vet vilket preparat personerna får). Läkemedelsverkets expert Lars Gunne skrev dock redan vid studiens start om det här upplägget (där tidigare amfetaminister får amfetamin/metylfenidat eller placebo): **”Den föreslagna dubbel-blinda designen kommer icke att vara blind för patienten, vilket redovisats i otaliga försök på missbrukare av centralstimulantia: de kan utan svårighet skilja placebo från metylfenidat.”** Läkemedelsverket skrev också i sin slutbedömning av studien, den 5 juni 2013: **”Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa.”***

Data om blindningen i studien är alltså av avgörande betydelse. Ytterligare så när det nu står klart att 6 personer i placebogruppen försvann från studien under de två fängelseveckorna, alltså redan innan analysen av urinproven startade, och att ytterligare 10 personer ur gruppen försvann första veckan i frihet. Försökspersonerna som fick placebo (i ökad dos) kunde ”utan svårighet” identifiera vad de fick – och fr.a. att de inte fick narkotikapreparatet Concerta i hög dos – och lämnade därför studien. 16/27 eller 60 % av deltagarna i jämförelsegruppen lämnade således studien innan första analysveckan var till ända. De skapade ett resultat i studien av: 21 (återstående veckor) x 2 (urinprov/vecka) x 16 (drop outs) = 672 missade urinprov, som alltså enligt studiens protokoll räknades som 0,9 av faktiska positiva urinprov. De skapade alltså 672 av placebogruppens totalt 1020 missade urinprov (de 6 ytterligare försökspersonerna i gruppen som föll av innan vecka 5 (vecka tre i frihet) var till ända skapade det mesta av återstoden i missade urinprov).

Det är av yttersta vikt för förståelsen av ”blindningshanteringen” att arkiverade data om denna utlämnas. I det svar som nu lämnats sägs att ”denna kalkyl gjordes för hand”, men det får antas att denna enkla kalkyl trots allt arkiverades och inte förstördes. De data som sparats ska (i avidentifierad form) utlämnas. Till saken hör att studien presenterats som dubbelblind – den har alltså också sagts vara ”blindad” för prövarna. Det är därför viktigt att få information om huruvida de prövare som bedömt försökspersonerna på olika skattningsskalor var desamma som förde in data om försökspersonernas (korrekta) ”gissningar” om vilket preparat de fick, i journalerna. Det är också viktigt att veta om det var dessa prövare som utförde analysen (den för hand gjorda enkla kalkylen). Därför ska analysen och data om vilka som gjorde den utlämnas.

Jag vill* på denna punkt*, om kliniken fortfarande inte vill lämna ut arkiverade data om analysen, få ett av myndigheten fattat överklagbart beslut.

Notera att inga av de under punkt 2-3 ovan begärda handlingarna innebär någon nyframställning av data med rutinartade metoder (som skulle kunna krävas). I stället rör begäran själva *underlaget* till de sammanfattningar/diagram/data som redan presenterats, underliggande data som behövs för att överhuvudtaget kunna förstå resultaten.

Notera också att de data om tidpunkter och antal som begärs inte på något sätt riskerar att göra att enskilda försökspersoner kan *identifieras*.

Jag ser fram mot att få de begärda handlingarna *snarast* i enlighet med Tryckfrihetsförordningens bestämmelser och Justitieombudsmannens krav på Stockholms läns sjukvårdsområde vad gäller respekt för lagbestämmelserna om utlämnande av allmänna handlingar.

OBS. Om handlingarna skickas rekommenderat, skicka till namn och adress:

Jan Larsson
skribent
Snöbollsgränd 22
129 45 Hägersten
janne.olov.larsson@telia.com