Till Jane Ahlqvist Rastad Läkemedelsverket
Kopia: GD Catarina Andersson-Forsman Läkemedelsverket, deltagare i Läkemedelsverkets expertgrupp, media

Hur ska Läkemedelsverket hantera Ylva Ginsbergs och Johan Francks bedrägliga studier av ADHD-drogen Concerta?

7 februari 2016

Psykiatrikerna Ylva Ginsberg och Johan Franck utsågs av Läkemedelsverkets Jane Ahlqvist Rastad att ta fram de viktigaste underlagen till myndighetens nya rekommendationer om ADHD-behandling. Berättelsen kan läsas i artikeln ***När mörkret föll – Läkemedelsverkets expertmöte om ADHD-behandling 22-23 september 2015***. [1]

De har med det också fått rollen att ”opartiskt bedöma” *sina egna studier* av ADHD-drogen Concerta.

De har med andra ord *först* – och i Ginsbergs fall för det tillverkande läkemedelsbolaget – *lagt fram/skapat bevisen* för preparatets effektivitet och avsaknad av skador, och *sedan,* i rollen som Läkemedelsverkets experter, *placerats att ”opartiskt bedöma” bedöma de bevis de själva lagt fram*. Och dessa bedömningar blir efter diskussion del av nationella riktlinjer om bruket av preparatet – och del av framtida profiter för tillverkande läkemedelsbolag.

För Johan Franck:

- Methylphenidate for ADHD and Drug Relapse in Criminal Offenders with Substance Dependence: A 24-week Randomized Placebo-controlled Trial, Addiction. [2]

För Ylva Ginsberg:

- 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. [3]

Vi börjar med Johan Franck och den så kallade Hågastudien [2]

Historien börjar där den slutar, med att Johan Franck nyligen i Läkartidningen skrev följande om sin studie:

> ”En svensk studie från 2013 utvärderade effekten av långverkande metylfenidat i högre doser (upp till 180 mg/dag) på både amfetaminberoende och ADHD-symtom jämfört med placebo. Deltagarna (n = 54), som alla var diagnostiserade med både ADHD och amfetaminberoende, rekryterades från svenska fängelser och följdes efter frigivning i öppenvård under 24 veckor [21]. *Patienterna som behandlades med metylfenidat uppvisade signifikant färre amfetaminpositiva urinprov, minskade ADHD-symtom och högre kvarstannande i behandling än placebogruppen.*” [4] [Kursivt här.]
>
> Vi får också veta: ”Huruvida substitutionsbehandling med centralstimulantia har positiva terapeutiska effekter för den större populationen med amfetaminberoende och i*nte endast för dem med samtidig ADHD-diagnos* är således oklart.” [Kursivt här.]

Franck berättar alltså om en dubbelblind placebokontrollerad studie, där de missbrukare som fick metylfenidat (Concerta) ” uppvisade signifikant färre amfetaminpositiva urinprov” (alltså återföll i missbruk långt mer sällan), uppvisade ”minskade ADHD-symtom” och stannade kvar längre i behandling än de försökspersoner som fick placebo. Och han säger oss sedan att det är bevisat att

behandling med centralstimulantia har positiva effekter för personer beroende av just centralstimulantia med en samtidig ADHD-diagnos.

Det är fantastiskt att Franck vid denna sena tidpunkt i utvecklingen – när så mycket blivit känt om studien – kunnat publicera ovanstående falska resultatbeskrivning.

Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets bedömare har utdömt studien. Socialstyrelsens bedömare skrev: *"Studien medger inte uttalanden om effekten på ADHD-symtom eller substansberoende vid metylfenidatbehandling av individer med ADHD och samtidigt amfetaminberoende."* [5] Läkemedelsverkets bedömare skrev: *"Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa."* [6]

Vi måste också få säga att studiens bedrägliga design och presentation är på en svårslagbar nivå.

Några av de *faktiska och viktiga* resultaten för Concertagruppen var:

- 7 personer (26 %) återföll i missbruk första veckan i frihet, den vecka som de samtidigt, i de flesta fall, nådde maxdosen 180 mg legal narkotika (Concerta).
- 11 personer (41 %) återföll i missbruk (lämnade positiva urinprov) under de två första veckorna i frihet.
- 20 personer (74 %) återföll i missbruk under studiens gång – lämnade faktiskt positiva prov.
- 7 av 9 av de personer som *avslutade* studien, som alltså var närvarande vid vecka 24, hade återfall i missbruk. De 7 personerna hade 2, 3, 9, 9, 10, 12, 23 återfall; i medeltal 10 återfall. 2 personer av de som avslutade hade inga återfall.
- 18 personer (67 %) föll bort från studien innan den var slut.

En fullständig genomgång av studien med en beskrivning av *de verkliga resultaten*, inklusive länkar till alla relevanta dokument finns i den här 14-sidiga artikeln: ***Hågastudien – de verkliga resultaten*, 15 januari 2014,** **http://jannel.se/Hagastudien.Slutgranskning.pdf**

Och nu vet vi att Johan Franck av Läkemedelsverkets Jane Ahlqvist Rastad utsetts till att ta fram och presentera den kunskap som finns om "ADHD-läkemedel och missbruk".

Mina frågor till Jane Ahlqvist Rastad och Läkemedelsverket:

1. Vilken bedömning kommer att göras av Hågstudien – Johan Francks egen i Läkartidningen framförda bedömning baserad på en bedräglig resultatbeskrivning, eller den som tidigare gjorts av Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets bedömare baserad på de verkliga resultaten som de beskrivits ovan.

2. På vilket sätt är en utomstående experts verksamhet att för en myndighets räkning bedöma sina egna framtagna bevis förenligt med grundlagens krav på objektivitet och med förvaltningslagens jävsregler?

Vi går vidare med Ylva Ginsbergs och läkemedelsbolaget Janssens presentation av den viktiga 13-veckorstudien av Concerta på vuxna [3]

Till oredlighet i forskning (forskningsfusk) räknas *"ohederlig inklusion eller exklusion av data … bedräglig analys av data som avsiktligt förvränger tolkningen".* [7] Ylva Ginsbergs och Janssens artikel om "Studie 3013" – den viktiga 13-veckorsstudien av Concerta på vuxna, är ett skolexempel på just denna typ av forskningsfusk.

Nu ska Ylva Ginsberg för Läkemedelsverkets räkning bedöma den bedrägliga analysen av studien som hon tillsammans med läkemedelsbolaget Janssen varit med om att göra.

Studie 3013 var den längsta av de tre dubbelblinda studier som Janssen lämnade in till de europeiska läkemedelsmyndigheterna, som stöd för sin ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna. Den var 13 veckor lång och inkluderade 279 försökspersoner. Fyra av de 10 författarna till studien var anställda av läkemedelsbolaget, en var f.d. anställd och de övriga fem hade haft konsultuppdrag för läkemedelsbolaget eller hade verkat i bolagets Advisory Board. Läkemedelsbolaget hade full kontroll över studiens alla faser, från design till den slutliga statistiska analysen och tolkningen av resultaten.

Studien avslutades i april 2009 och valdes ut av Janssen som en av de studier som skulle leda till ett godkännande av Concerta för vuxna. Men bedömarna vid den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA (som ledde den europeiska utredningen) accepterade inte de data som Janssen inlämnat och begärde klarläggande. Slutsatsen i den europeiska utredningen var sedan mycket tydlig: **Studie 3013 var ”helt klart en misslyckad studie” (”clearly a failed study”).** [8] (Se s. 3, Final Variation Assessment Report, Concerta Day 90, 26 april 2011) Man såg ingen bevisad positiv effekt men mängder av skadeverkningar.

Det här hindrade dock inte Janssen, som högst troligt räknade med att den europeiska utredningens resultat och slutsatser aldrig skulle nå ut, att publicera helt andra uppgifter om studien i den artikel som lades ut on-line i World Journal of Biological Psychiatry, den 22 november 2011. [3] I artikeln påstod Janssen, i rak motsatsställning till vad man fått veta från den oberoende utredningen, följande om vad som framkommit i studien om Concertas *effekter* (medförfattare bland annat psykiatriker Ylva Ginsberg): **”[Concerta] provided overall benefits in the treatment of adults with ADHD”**. I artikeln drog Janssen följande slutsats om de *skadeverkningar* som framkommit: **”[Concerta] was well tolerated in the study”.** En slutsats som måste anses vara *ytterst* falsk med tanke på att MHRA i sin utredning betonade att 19 procent av de försökspersoner (34 av 182) som fick Concerta *avbröt* studien (mot 2 procent i placebogruppen) *på grund av skadeverkningar*.

Det framkom i de samlade studierna av Concerta (som inlämnats till läkemedelsmyndigheter) att det var en 2,2 gånger större risk att drabbas av aggressionsrelaterade biverkningar från Concerta jämfört med placebo, och en långt högre risk att drabbas av *allvarliga* aggressioner. I den europeiska utredningen av Concerta kom man fram till följande. **”Det har fastställts ett *orsakssamband* för Concerta när det gäller aggression, tics och depression.”** I den europeiska utredningen framgick att i de tre av Janssen inlämnade dubbelblinda studierna (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)” [9] (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 av studierna. *Inga* av dem som fick placebo drabbades av så allvarliga aggressioner att de fick avbryta studierna.

Men i de artiklar som Janssen skickade för publikation i psykiatriska tidskrifter – där Ylva Ginsberg var medförfattare i artikeln för studie 3002 och 3013 – lät man bli att informera om vad som framkommit om aggression och fientlighet i studierna – det blev bara en rapport om aggression i de tre publicerade artiklarna. Inte ett ord skrevs om vad som framkommit om aggression i artikeln om studie 02-159 [10]; inte ett ord om aggression i artikeln om studie 3013 [3]; *ett* ord om aggression i artikeln om studie 3002. [11]

Allvaret i den bedrägliga exklusionen av data om aggressioner – där denna var allvarligast i studie 3013 – framgår kanske bättre av det här: 23 000 vuxna fick metylfenidat (Concerta, Ritalin) i Sverige 2014. Utifrån de ovan nämnda resultaten kan vi för dessa göra följande beräkningar: **Runt 500 av dessa personer drabbades av *allvarliga* aggressioner ORSAKADE av behandlingen.** Det bör beaktas att det är en mycket *låg* beräkning då en mängd av de vuxna som får Concerta, enligt andra undersökningar, tar Concerta ihop med alkohol och andra (illegala och psykiatriska) droger.

Och nu vet vi att Ylva Ginsberg av Läkemedelsverkets Jane Ahlqvist Rastad utsetts till att ta fram och presentera den kunskap som finns om metylfenidat (Concerta, Ritalin) för vuxna.

Mina frågor till Jane Ahlqvist Rastad och Läkemedelsverket:

1. Vilken bedömning kommer att göras av studie 3013 – Janssens och Ylva Ginsbergs framförda bedömning baserad på en bedräglig resultatbeskrivning, eller den som gjorts av brittiska MHRA:s bedömare baserad på de verkliga resultaten, som de beskrivits ovan?

2. På vilket sätt är en utomstående experts verksamhet att för en myndighets räkning bedöma sina egna och tillverkande läkemedelsbolags framtagna bevis förenligt med grundlagens krav på objektivitet och med förvaltningslagens jävsregler?

Ser fram mot att snarast få ett klart svar på de fyra frågorna.

Janne Larsson
skribent/researcher
janne.olov.larsson@telia.com

[1] Janne Larsson, När mörkret föll – Läkemedelsverkets expertmöte om ADHD-behandling 22-23 september 2015, 20 september 2015, http://jannel.se/LV.ADHDSeptember2015.pdf
[2] Konstenius, M., Jayaram-Lindström, N., Guterstam, J., Beck, O., Philips, B., Franck, J., Methylphenidate for ADHD and Drug Relapse in Criminal Offenders with Substance Dependence: A 24-week Randomized Placebo-controlled Trial, Addiction. 2014; 109(3):440-9) http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.12369/pdf
[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 defi cit/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] Franck, Blionecki, Guterstam. Substitutionsbehandling prövas mot amfetaminberoende. Läkartidningen. 2016;113:DSU6 http://www.lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Klinisk-oversikt/2016/01/Substitutionsbehandling-provas-mot-amfetaminberoende/
[5] Socialstyrelsen, (Tabellbilaga), Läkemedelsbehandling av ADHD med centralt verkande sympatomimetika vid samtidig substansberoendesjukdom, 14 april 2015, http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-4-14
[6] Läkemedelsverket, Slutbedömning Hågastudien, 5 juni 2013, http://jannel.se/LV.SlutsvarHaga.pdf
[7] CODEX, Regler och riktlinjer för forskning, http://www.codex.vr.se/etik6.shtml
[8] MHRA, Final Variation Assessment Report, Concerta Day 90, 26 april 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf
[9] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf ;MHRA, *Final Variation Assessment Report*, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf
[10] 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
[11] 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