Till: Generaldirektör Christina Åkerman Läkemedelsverket
Kopia: Generaldirektör Lars-Erik Holm Socialstyrelsen
Kopia: Socialminister Göran Hägglund

Begäran om granskning av den så kallade Hågastudien (EU-nr 2006-002249-35)

31 augusti 2013

Den med offentliga medel finansierade Hågastudien (förskrivning av Concerta till kriminella med en ADHD-diagnos) har nu redovisats. Redovisningen har gjorts i en avhandling (Konstenius) [1], i en slutredovisning till Läkemedelsverket [2] och en annan slutredovisning till Socialstyrelsen [3].

Jag vill med denna skrivelse rikta Läkemedelsverkets uppmärksamhet på de brister, oklarheter och rena underligheter, som finns i studiens redovisning och begär att myndigheten gör en detaljgranskning av studiens utförande och data.

Granskningen måste anses vara av mycket stor vikt med tanke på att förskrivningen av Concerta/ Ritalin inom kriminalvården stigit till mycket höga höjder, trots att preparaten inte är godkända för vuxna. Faktum är att preparat i narkotikaklassen metylfenidat (Ritalin, Concerta) utgjorde den *största* kostnaden av alla inom kriminalvården med början 2010 [4].

Det är dessutom så att det i studien använda preparatet, Concerta, under studiens gång blivit *underkänt* för vuxna. Läkemedelsbolaget Janssens ansökan om att få preparatet godkänt för just vuxna i Europa gavs underkännande redan den 14 juli 2010 [5]. Trots det skrev Kriminalvården 2011: ”Användandet av metylfenidat [Concerta, Ritalin] har och bör öka inom Kriminalvården.” [4, s. 6] Kriminalvården kan med andra ord inte ha varit informerade om den europeiska utredningen.

Hågastudien måste ges en opartisk och ingående analys då dess tvivelaktiga resultat annars – vilket faktiskt redan skett – på ett felaktigt sätt kan presenteras som ett stöd för förskrivningen av metylfenidat till kriminella med missbruksbakgrund.

Läkemedelsverket har som bekant, i sin slutbedömning av studien, slagit fast:

> **”Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa.”** [6]

Den av Läkemedelsverket lämnade, för studien förödande bedömningen, står i motsatsställning till den slutsats som dragits av de aktuella forskarna. Läkemedelsverket måste finna goda skäl till att göra granskningen, om myndigheten jämför forskarnas slutsats nedan med de data som framkommit i studien, och med myndighetens egen ovan angivna slutsats:

> **”Resultaten från läkemedelsprövningarna visar att behandling med metylfenidat under strukturerade förhållanden kan vara ett säkert behandlingsalternativ för personer med samtidig ADHD och amfetaminberoende. Individuellt anpassad dos, med högre maximal dos, resulterade i minskade ADHD symtom, bättre kliniskt allmäntillstånd och högre kvarstannade [sic!] i behandling. Dessutom minskade risken för återfall i missbruk hos denna grupp personer med mångårig beroendesjukdom.”** [1 s. 58]

Skälen för granskningen utvecklas nedan.

Blindningen

Hågastudien är inte och får inte framställas som ”en dubbelblind placebokontrollerad studie”. Det är inte heller den av forskarna (Franck, Konstenius) genomförda kortare studien av samma slag [7].

Försökspersonerna ska givetvis i en ”blind studie” inte veta om de får det aktiva preparatet (som prövas) eller placebo (sockerpiller). Om försökspersonerna *vet* vad de får är det inte fråga om en blind studie. Att under sådana förhållanden presentera studien som en sådan och att dra slutsatser från den som om den vore blind, är att rubricera som vilseledande.

Hågastudien och den av Franck/Konstenius tidigare utförda studien ”Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study” [7], har båda presenterats som dubbelblinda studier. Slutsatserna om effekterna av det narkotiska preparatet (Concerta) har i båda studierna dragits som en jämförelse med effekterna av placebo – vilket alltså inte kan göras om blindningen inte kunnat upprätthållas.

Fakta är alltså att Läkemedelsverkets avdelning för kliniska prövningar *underkänt* framställningen av Hågastudien som en dubbelblind studie, med orden:

> **”Då blindningen inte har kunnat upprätthållas i studien är det vetenskapliga värdet av studiens resultat ringa.”** [6]

Denna bedömning är ingen nyhet för Läkemedelsverket. I stället är det precis vad myndighetens expertkonsult Lars Gunne skrev om den här typen av studier redan 2005. Gunne skrev då i sin avslagsrekommendation av Franck/Konstenius första ADHD-studie på kriminella amfetaminmissbrukare ”med ADHD”:

> **”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.”** [8]

I sitt negativa utlåtande om Hågastudien[1] skrev Gunne, ett år senare, 2006:

> **”Det finns tillräcklig dokumentation för att amfetaminister kan skilja centralstimulantia från placebo.”** [9]

Vi kan säga att Läkemedelsverket ”gått varvet runt” när man sju år senare i sin slutbedömning konstaterar vad Gunne skrev från början.

Och grunden för Läkemedelsverkets slutbedömning 2013 om blindningen var givetvis vad en av forskarna, Maia Konstenius, skrivit i sin avhandling om Hågastudien. I den kan vi (s. 57) läsa: **“48% of the participants receiving MPH [methylphenidate] in Study IV [Håga], and 48% of the placebo treated correctly identified their medication during the titration phase or after reaching the maximum dose …”** [1]

[1] Båda ”ADHD-studierna” av Franck/Konstenius godkändes senare av Läkemedelsverkets ledning, trots de negativa bedömningarna. Besluten togs i myndighetens så kallade Q-grupp.

Bortfallet

I det till Läkemedelsverket 2006 inskickade studieprotokollet för Hågastudien kan vi (s. 7) läsa om de förväntade resultaten av behandlingen med metylfenidat, att andelen **”kvarstannande i behandling är mycket hög”** [10]:

> **”Vår kliniska erfarenhet och våra preliminära resultat från strukturerad uppföljning är att flertalet svarar bra på behandling med centralstimulerande medel, främst metylfenidat (Concerta, Ritalin) samt att andelen kvarstannande i behandling är mycket hög.”**

I ansökan till etikprövningsnämnden framgår också (s. 15) att studien var ”designad” så de 27 kriminella missbrukarna som fick placebo snabbt skulle ramla av (och på så sätt skapa ett sken av en välfungerande behandling för gruppen som fick narkotikan Concerta). Som Franck skrev [11]:

> **”Det kan antas att den som randomiseras till placebo kommer att avbryta kontakten med mottagningen.”**

I sin utvärdering (s. 4) av Hågaprojektet till justitiedepartementet säger Kriminalvården den 9 juni 2011 att man inte har några resultat alls på grund av alla förseningar. Men, säger man:

> **”Första utvärderingsparametern är hur många som stannade kvar i studien under hela uppföljningen och hur många som lämnade negativa urinprov.”** [12]

Förfrågningar till ansvariga forskare (Franck, Konstenius) våren 2011 (då projektet avslutats) om hur stor andel av personerna i Concertagruppen som fallit bort/avbrutit projektet, fick till svar att uppgiften inte fanns. Den sades finnas tillgänglig i juli. Men väl i juli gavs beskedet att uppgiften inte kunde utlämnas då ”skyddet för deltagarnas integritet” skulle minska. Efter en utdragen rättslig process utlämnades till sist den enkla uppgiften om hur många som fullföljt, respektive fallit bort från projektet. Den 26 april 2012 lämnade forskarna följande uppgift till Kammarrätten i Stockholm:

> Ang.en begäran från J Larsson om uppgift om hur många deltagare som avbrutit Håga-studien
>
> Avbruten studie = inte närvarande vecka 24
>
> | | |
> |---|---|
> | Metylfenidat-grupp | 18 |
> | Placebo grupp | 23 |

Bortfallet i Concertagruppen var 18 personer av 27, alltså nästan 70 %.

Socialstyrelsen hade berättat att myndigheten ”fortlöpande skall följa upp projekt som erhållit medel” och att redovisningar skulle finnas tillgängliga på myndigheten (Socialstyrelsen, CG Stefansson, e-post till undertecknad, 14 november 2006). Men fyra år senare hade inga som helst redovisningar av Hågaprojektet inkommit till Socialstyrelsen. Efter flera fördröjningar begärde myndigheten till sist i maj 2012 att Johan Franck ”omgående” skulle lämna in ”slutrapporten och den ekonomiska redovisningen”.

Och den 23 maj skrev så Franck sin redovisning [3], som inkom till Socialstyrelsen den 5 juni (Dnr 6104/2009-341). För Socialstyrelsen berättade forskarna (s. 12):

> **”Kvarstannande (retention) i studien beräknades som besök på mottagningen under 24:e behandlingsveckan. Med denna definition var retentionen för placebogruppen 15 % (4 personer) och för metylfenidatgruppen 33 % (9 personer).”**

Uppgifterna till Socialstyrelsen om bortfallet var desamma som lämnats till Kammarrätten en månad tidigare.

En månad senare, den 20 juni 2012, lämnades en (första) slutredovisning till Läkemedelsverket. För Läkemedelsverket berättade forskarna [13]:

> ***”Completersanalys***
> **15 personer var *completers* enligt definitionen i protokollet (=en deltagare som tagit 75 % av läkemedel; 10 i MPH-gruppen och 5 i PL-gruppen).”**

Här får vi alltså veta att fler i Concertagruppen (10 personer) ”tagit 75 %” av läkemedlet än de (9 personer) som var kvar i studien vid dess slut (24:e veckan). Det sägs också att 5 personer i placebogruppen tagit 75 % av den placebo som erbjöds (gentemot 4 som fanns kvar vid 24:e veckan).

Men i ny, korrigerad redovisning till Läkemedelsverket den 27 augusti får vi om bortfallet veta [2]:

> ***”Completersanalys***
> **10 personer var completers enligt definitionen i protokollet (=en deltagare som tagit 75 % av läkemedel; 8 i MPH-gruppen och 2 i PL-gruppen).”**

I stället för uppgiften att *15 personer* avslutat studien (tagit 75 % av den Concerta eller placebo som erbjöds) får vi nu, en månad senare, veta att det var *10 personer*.

Dessutom får vi – i jämförelse med uppgifterna som tidigare lämnats till Kammarrätten och Socialstyrelsen – veta att *färre* personer (10 stycken) tagit 75 % av den Concerta och placebo som erbjöds, än det antal (13 stycken) som fullföljde *hela* studien (var närvarande vecka 24).

Jag antar att Läkemedelsverket delar uppfattningen att underlaget för denna underliga rapportering kräver en närmare granskning. En sak är dock säker:

> **Bortfallet i Concertagruppen är i alla redovisningar runt 70 %!**

Förvånande nog saknas en tydlig redovisning av bortfallet i den enda allmänt tillgängliga publikationen om Hågastudien, Konstenius avhandling [1]. En beskrivning och analys av det som Kriminalvården för regeringen beskrev som del av den första utvärderingsparametern, **”hur många som stannade kvar i studien under hela uppföljningen”**, finns helt enkelt inte i avhandlingen.

I Konstenius avhandling [1] dyker dock det 70 procentiga bortfallet i Concertagruppen upp i *slutsatserna* om studiens resultat. Men här har det förvandlats till något positivt! På sidan 58 kan vi i den svenskspråkiga sammanfattningen läsa:

> **”I studie IV [Håga] resulterade behandling med metylfenidat i … att flera stannade kvar i behandling.” Och: ”Individuellt anpassad dos, med högre maximal dos, resulterade i … högre kvarstannade [sic!] i behandling.”**

Det 70 procentiga bortfallet i Concertagruppen blir här till ett “högre kvarstannade i behandling”. Man åstadkommer förvandlingsnumret genom att utnyttja den falska blindningen i studien, genom att jämföra med de försökspersoner som visste att de fick placebo och därför snabbt avslutade sina besök på kliniken.

Ett intressant faktum i sammanhanget är också att andelen personer i Concertagruppen som föll bort i Konstenius/Francks andra studie [7] (i Konstenius avhandling, studie III), med lägre dos Concerta, var ”bara” 41 %. Ändå dras slutsatsen i avhandlingen att ”högre maximal dos” (180 mg) ledde till ”högre kvarstannade i behandling”.

Övrigt

1. Om andelen urinprov med spår av narkotika (primärt utfallsmått)

Så här skrev Johan Franck till Läkemedelsverket den 20 juni 2012 (den första slutredovisningen) 1,5 år efter det att den sista försökspersonen avslutat (fallit bort från) projektet [13]:

> ***”Primärt utfallsmått:***
>
> **Medelandelen urinprover med spår av *någon narkotika* i ITT-analysen var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,7(SD 0,2); PL: M 0,8 (SD 0,3); *p* <.007). ”**

För att en månad senare, den 27 augusti, ändra det till följande [2]:

> ***”Primärt utfallsmått:***
>
> **Medelandelen urinprover med spår av *någon narkotika* i ITT-analysen var signifikant lägre för MPH-gruppen jämfört med PL-gruppen (MPH: M 0,6(SD 0,3); PL: M 0,8 (SD 0,2); *p*.034).”**

I Konstenius avhandling framställdes saken (s. 46) på ett helt annat sätt [1]:

> **“The ITT analysis of the primary efficacy variable showed a significant difference in the proportion of drug negative urines in the MPH group (Md=23%, n=27) compared to the placebo group (Md=16%, n=27) (U=250, z=-1.985 p=0.047, r=0.27).”**

Ska vi av det här förstå att medelandelen positiva urinprov (med spår av någon narkotika) var 70 % Concertagruppen; senare ändrat till 60 % (som skapade en viss skillnad i förhållande till placebogruppen)? Är det ett resultat som går ihop med de slutsatser som dragits i studien? Anser Läkemedelsverket att man på något sätt förstår det här bättre om andelen i Concertagruppen med spår av narkotika beskrivs som i Konstenius avhandling: ”Md=23%”?

2. Tid till första positiva urinprov

Uppgiften om tid för första positiva urinprov (spår av narkotika) angavs inte i Francks slutredovisning till Läkemedelsverket den 20 juni 2012.

I den kompletterande slutredovisningen till Läkemedelsverket den 27 augusti 2012 fanns uppgiften redovisat så här:

> **”Tid till återfall dvs. dagar till första urinprov med spår av *någon narkotika* var signifikant längre för MPH-gruppen än PL-gruppen (MPH: M 35,7 [SD 33.4]; PL: M 27,7 [SD 27.8]”**

I Konstenius avhandling framställdes saken (s. 47) igen på ett helt annat sätt [1]:

> **“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=29 days, n=27) (U=199, z=-2.879, p=0.004, r=0.39)”**

Antalet dagar till första positiva urinprov (med spår av någon narkotika) var alltså för Concertagruppen, som Franck berättade för Läkemedelsverket, i medeltal 35,7 dagar, medan den för placebogruppen var några dagar kortare, 27,7 dagar. Förstår Läkemedelverket av redovisningen i vilken grad som *saknade urinprov* (på grund av det avsedda högre bortfallet i placebogruppen; se ovan) skapade denna tidsskillnad? Förstår Läkemedelverket varför man i den enda allmänt tillgängliga publikationen (Konstenius avhandling) bytt redovisningssätt och i stället framställer det som: Concertagruppen ”Md=29 days”; placebogruppen ”Md=15 days”?

3. Faktiska urinprov – missade urinprov

Till Läkemedelsverket (komplettering) skrev Franck den 27 augusti 2012:

> **”Det högsta antalet urinprov/deltagare var 48, vilket innebär att varje behandlingsarm kunde ha högst 1296 urinprover. Det totala antalet saknade prover i respektive behandlingsarm var: MPH 532 (saknade 1296-532=764), PL = 199 (saknade 1296-199 = 1097). Saknade urinprover betraktades som positiva i 9 av 10 fall och viktades därför med 0.9.”**

Ska vi tolka det här som att man fick in 532 faktiska urinprov i Concertagruppen. Av de potentiella 1296. Saknades gjorde 764 stycken. Innebär att man fick in 41 %. För placebogruppen fick man in enbart 199 faktiska urinprov. Saknades gjorde 1097 stycken. Innebär att man fick in 15 %. För båda grupperna måste (så gott som alla) urinprov för vecka 1-2 (fängelset) enligt data på sidan 47 i Konstenius avhandling ha räknats som negativa (27 x 4 = 108 för respektive grupp). Om man räknar in också dessa skulle de *övriga* faktiska urinproven för placebogruppen uppgå till bara 91 stycken (199-108 = 91). För MPH-gruppen skulle antalet vara 424 stycken (532-108 = 424).

Anser inte Läkemedelverket att det här kräver en närmare granskning?

4. Läkemedelsverkets bedömning 2006

Jag antar att Läkemedelsverket läser resultaten i Francks slutredovisningar till myndigheten och Konstenius publicerade data i ljuset av de bedömningar som 2005-2006 gjordes av Gunne av den här typen av studier.

Jag vill här citera några viktiga punkter i de bedömningarna:

> **”[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.” [8]**
>
> **”Frågan uppstår hur resultaten ska bedömas om patienterna i enlighet med sök:s hypotes minskar sitt intag av amfetamin, samtidigt som de dagligen erhåller den *mycket höga* metylfenidatdosen 180 mg.” [9] (Kursivt här)**
>
> **”Studien [Håga] har övergått från att gälla behandling av ADHD till att istället fokusera på behandling av amfetaminmissbruket.” [9]**
>
> **” … [man kan] tolka den till 180 mg höjda maxdosen som en åtgärd att få behålla ett klientel som inte nöjer sig med lägre doser.” [9]**
>
> **”Det kan ifrågasättas om det är en klok investering att försöka hitta en underhållsdos av centralstimulantia för amfetaminister” … ”amfetaminberoende inte [har] någon märkbar rusnivå där de fungerar väl”. ”Innan euforin avklingat sätter ökande dysforieffekter in och nödvändiggör ny CS-dos [centralstimulantiados] eller sömnmedel för att slippa ifrån alltsammans.” [9]**

Jag ser fram mot Läkemedelsverkets svar och att myndigheten nu kommer att göra en detaljgranskning av Hågastudiens data och utförande.

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

Referenser:

1. Konstenius, ”ADHD in Substance use Disorders”, maj 2013
http://publications.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/41537/Thesis_Konstenius.pdf?sequence=4
2. Franck, Slutredovisning till Läkemedelsverket av ”Hågaprojektet”, 27 augusti 2012,
http://jannel.se/Slutredovisning.LV.Haga.pdf
3. Franck/Konstenius, Slutredovisning till Socialstyrelsen av “Hågaprojektet”, 25 maj 2012,
http://jannel.se/Slutredovisning.Haga.Concerta.pdf
4. Kriminalvården, Läkemedelsstatistik 2010, s. 11,
http://www.kriminalvarden.se/upload/Informationsmaterial/Lakemedelsstatistik_2010.pdf
5. MHRA, Preliminary Variation Assessment Report, se s. 3 under Recommendations, där det om Janssens ansökan att få Concerta godkänt för vuxna står: ”that the variation to the terms of the Marketing Authorisation should be refused.” Den utredande europeiska läkemedelsmyndigheten, engelska MHRA, och den motsvarande 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”), s. 158,
http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf

6. Läkemedelsverket, Slutbedömning Hågastudien, 5 juni 2013, http://jannel.se/LV.SlutsvarHaga.pdf
7. Franck, Konstenius et al, “Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study”, Drug and Alcohol Dependence, april 2010, http://www.sciencedirect.com/science/journal/03768716
8. Lars Gunne, Primärhandläggning av klinisk prövning, 20 januari 2005, http://jannel.se/GunneFranckAmfetaminADHD.pdf
9. Lars Gunne, Primärhandläggning av klinisk prövning [Håga], 4 oktober 2006, [notera att diarienumret blivit fel] http://jannel.se/GunneFranckKrimADHD.missbruk.pdf
10. Franck/Konstenius, ”Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat vid uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos kriminella med amfetaminberoende”, 28 mars 2006, http://jannel.se/Protokoll.Haga.Concerta.pdf
11. Borg/Franck, ”Klinisk prövning av långtidsverkande metylfenidat mot uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) hos kriminella med amfetaminberoende”, 18 april 2006, http://jannel.se/epn.FranckKrimMissbruk.PDF
12. Kriminalvården, Nylén/Nilsson, ”Utvärdering av Kriminalvårdens insatser i ADHD-projekten”, 9 juni 2011, http://jannel.se/KRIM-JUS.pdf
13. Franck, (Första) slutredovisning till Läkemedelsverket av ”Hågaprojektet”, 20 juni 2012, http://jannel.se/Slutredovisning.LV.Haga.pdf