Öppet brevsvar till Nina Rehnqvist SBU

Concerta till vuxna – SBU och Janssen-Cilags profiter

11 februari 2012

Jag tackar för svaret http://jannel.se/BrevSBU.Dnr%202012_2.pdf på mitt brev av den 30 december http://jannel.se/SBU.Concerta.pdf.

Du är försiktig och säger i brevet i princip bara att SBU:s ADHD-rapport visar att mer forskning behövs.

Dock avspeglas inte denna osäkerhet i krav på tillämpning av försiktighetsprincipen i det aktuella området – ”när osäkerhet föreligger om ett ämnes farlighet skall det betraktas som farligt”.

Vi kan med säkerhet säga att SBU:s rapport bara kommer att leda till en fortsatt kraftigt ökande förskrivning av de beskrivna toxiska ämnena, till barn och vuxna.

Jag ställde i mitt tidigare brev – innan SBU-rapporten kom ut – frågorna:

- **Ska SBU, med en ensidig projektbeskrivning och med några av de varmaste förespråkarna för ADHD-droger i landet i sin expertgrupp, se till att utskrivningen till vuxna fortsätter och rädda Janssen-Cilags profiter?**
- **Ska SBU följa de publicerade manipulerade studierna om Concerta (mer senare) eller ska man följa den noggranna genomgång av dessa studier, som lett till att Concerta förklarats ha en en ”negativ nytta/risk-balans” för vuxna?**

Vi kan nu besvara den första frågan med ett klart JA, och den andra med att SBU valde att följa de manipulerade studierna om Concerta.

Jag ska i det här brevet ta upp hur SBU:s bristfälliga metoder och förlitande på läkemedelsbolags publicerade data och slutsatser, lett till att myndigheten nu gett rent vilseledande information till sin uppdragsgivare, regeringen. Jag begränsar mig till området metylfenidat för vuxna.

Brevet utmynnar i ett krav på att SBU:s nämnd drar in den aktuella rapporten, i de delar den bevisligen bygger på nu avslöjade manipulerade data, och att myndigheten tillkännager de misstänkta bristerna i de andra, av läkemedelsbolag sponsrade, studierna.

SBU förlitar sig på publicerade data och slutsatser i tidskriftsartiklar (”litteraturgenomgångar”); man kräver inte och har inte tillgång till alla forskningsdata; man tittar inte på de dokument om studierna som finns hos exempelvis Läkemedelsverket.

Det bedrägliga med att hävda att dessa litteraturgenomgångar skapar förutsättningar för en vetenskaplig bedömning av ”kunskapsläget” framgår tydligt i SBU:s senaste rapport – nedan begränsat till delen metylfenidat (främst Concerta) till vuxna.

En jämförelse mellan de av SBU analyserade studierna om metylfenidat till vuxna – från publicerade artiklar – och den analys av forskningsdata som de europeiska läkemedelsmyndigheterna gjort av metylfenidatpreparatet Concerta visar följande:

Läkemedelsbolaget Janssen-Cilag inlämnade tre placebokontrollerade studier till de europeiska läkemedelsmyndigheterna när bolaget ansökte om att få Concerta godkänt för vuxna. Det var utan tvivel så att läkemedelsbolaget ansåg att ***just dessa*** **studier bäst stödde ansökan om att få Concerta godkänt**; med andra ord, **det här var de kortsiktiga studier som Janssen-Cilag *verkligen* ansåg visa att Concerta var ”effektivt och säkert” för vuxna.**

SBU-chefen Måns Rosén har i brev angett att SBU i sin rapport inkluderat två av dessa tre avgörande placebokontrollerade studier, som bildade grund för Janssen-Cilags ansökan (Adler 2009 – Studie 02-159, Medori 2008 – Studie 3002); den tredje (Casas 2011 – Studie 3013) hann inte SBU få med. (Dock avslutades den sistnämnda 13-veckorsstudien, Studie 3013, redan i april 2009 och SBU skulle om man använt data inlämnade till de europeiska läkemedelsmyndigheterna haft goda möjligheter att analysera denna studie – som för övrigt delvis genomfördes i Sverige; se mitt tidigare brev.)

Det bör poängteras att i **Studie 02-159** var fem av författarna anställda av Janssen-Cilag, två satt i bolagets Advisory Board; i **Studie 3002** var två av åtta angivna författare (Medori, Lee) anställda av Janssen-Cilag och fem av de andra sex hade haft konsultuppdrag för läkemedelsbolaget eller verkat i bolagets Advisory Board; för **Studie 3013** var fyra av 10 författare anställda av läkemedelsbolaget, en var f.d. anställd och de övriga fem författarna hade haft konsultuppdrag för läkemedelsbolaget eller hade verkat i bolagets Advisory Board.

SBU ifrågasatte inte de angivna resultaten i Adlers/Spencers 7-veckorsstudie av metylfenidat på vuxna – **Studie 02-159**. **[1]** SBU berättade (s. 115) att ”behandlingssvar” (”response rate”) (enligt angiven definition) var 36,9% för Concerta gentemot 20,9% för placebo. **[2]** På sidan 53 i SBU-rapporten **framhålls** studien av Adler (tillsammans med två andra studier) som grundläggande för SBU:s bedömning. (De två andra studier som SBU lyfter fram är studier av den nu, efter kongressundersökningar i USA, ökände Joseph Biederman.) SBU använde de publicerade resultaten från dessa studier och kom fram till att **”dessa studier visade på en signifikant större andel som svarat på behandlingen vid behandling med metylfenidat än med placebo”** (s. 82)

Men vad kom då de europeiska läkemedelsmyndigheterna fram till när man analyserade Adlers/Spencers 7-veckorsstudie? Jo, till skillnad från SBU ifrågasatte man ”behandlingssvaret” i studien. Man godkände inte sättet på vilket man beräknat ”behandlingssvaret”; man krävde en ny analys av data. Och efter denna analys kunde man (i FVAR1, s. 5) konstatera: “**In the strictest interpretation this could be seen as a failed trial”, eller i bästa fall en ”bordeline failed study”. [3]**

Det bör i sammanhanget noga påpekas att läkemedelsbolaget, för att få ett positivt resultat i den av SBU angivna grundläggande studien (Studie 02-159), använt inklusions- och exklusionskriterier som inte kan betraktas som något annat än bedrägliga. Man uteslöt personer som befunnits vara ”non-responders” till metylfenidat, personer som alltså inte bedömts ha haft någon positiv effekt av tidigare behandling med metylfenidat, eller vars barn inte haft någon positiv effekt. Samtidigt inkluderade man personer som tidigare tagit

metylfenidat – och tyckt att det var positivt. **I studie 02-159 hade 35 procent (!) av deltagarna tidigare fått ”ADHD-medicin”.** Det borde vara en självklarhet att inte inkludera personer som redan tidigare fått preparat av samma typ som dem man ska studera, och som tyckte det var positivt, eftersom man då mer eller mindre har garanterat resultatet för **den** gruppen: De ur denna grupp som får placebo märker att de inte får metylfenidat längre och ger en negativ respons på det; de personer som får samma typ av preparat de tidigare gillat märker det och ger en positiv respons. Nu inkluderades ändå dessa tidigare ”responders”; under två veckor fick de trappa ner på sina tidigare preparat, bara för att sedan börja trappa upp på samma typ av preparat igen (eller få placebo).

Och SBU är medvetet om detta bedrägliga exklusions-/inklusionskriterium. På sidan 115 i SBU-rapporten berättar man att ”Known non-responders to MPH were not included”. **[2]** Vad SBU *inte* berättar, men som dock står på ett undanskymt ställe i artikeln, är att 35,4 procent av deltagarna tidigare hade tagit ”ADHD-medicin” – och uppenbarligen var ”known responders” (”35,4% had previously taken medications for ADHD”, s. 242 i artikeln). **[1]** Accepterar SBU det här som ett vetenskapligt tillvägagångssätt?

SBU fick i studie 02-159 nöja sig med den bedömning som gjorts av Janssen-Cilag i den publicerade artikeln, att resultaten gav ”stöd åt användningen av [Concerta] som en effektiv och säker behandling i omhändertagandet av ADHD hos vuxna” [”supports the use of [Concerta] as an effective and safe treatment for the management of ADHD in adults”]. **[1]** Man fann uppenbarligen ingen anledning att ifrågasätta detta.

Det är också en avgrundsdjup skillnad mellan den bedömning av biverkningar som man kan läsa om i de publicerade artiklarna (om de tre avgörande studierna från Janssen-Cilag) och de som presenteras **om samma studier** i den europeiska utredningen.

En avgörande skadeverkan är att Concerta i de tre viktiga placebokontrollerade studierna, som Janssen-Cilag ville referera till i den europeiska utredningen, visade sig **ORSAKA aggression och fientlighet.**

SBU har inte läst om, och än mindre berättat om, de faktiska biverkningar som anges i den europeiska utredningen. SBU har inte sett ett ord om skadeverkningen ***aggression*** i den av Adler/Spencer publicerade studien **[1]**; inte ett ord om aggression i den av Casas (och vår egen Ylva Ginsberg) publicerade studien (Studie 3013) **[4]**; ***ett*** ord om aggression i den av Medori publicerade studien (Studie 3002). **[5]**

Följaktligen kan vi inte heller läsa ett enda ord om aggression eller aggressionsrelaterade skadeverkningar i SBU:s genomgång – inte någonstans nämns ordet i rapporten.

SBU har inte läst och informerat om vad *faktiska forskningsdata* i dessa studier visade i detta avgörande område, nämligen:

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 [309 personer])”. (”13 of the 596 subjects receiving Concerta … were withdrawn for aggression-related adverse events (vs. none receiving placebo)”? *(Preliminary Variation Assessment Report, s. 65, Concerta, juli 2010; se också FVAR den 26 april.)* ***[3]***

De europeiska läkemedelsmyndigheterna skrev att **71 av 596 försökspersoner (12 %) ur Concertagruppen hade drabbats av aggressioner** (se *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, s. 64, juli 2010, **[3]**)

Man kom 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.”)** (*Preliminary Variation Assessment Report,* s. 112, Concerta, juli 2010.) **[3]**

Det ter sig som att aggression och fientlighet presenterades som ”irritation” i Adlers/Spencers publicerade artikel om Studie 02-159. Och ”irritation” är också den term SBU använder på sidan 115-116 i sin rapport. **[2]**

Man kan fråga sig om Janssen-Cilags manusförfattare tyckte att det var bäst att trolla bort alla ”aggressionsrelaterade biverkningar” (den term som läkemedelsmyndigheterna använder), och kalla dem något annat, som när GlaxoSmithKline döpte om det självmordsbeteende som uppkommit hos barn i studierna av Seroxat till ”emotionell labilitet”. **[6]** Och SBU spelar (omedvetet?) med i läkemedelsbolagets mörkläggning av denna allvarliga skadeverkning.

Jag antar dock att SBU nu håller med om att det är en mycket stor brist att man helt har utelämnat aggressionsrelaterade skadeverkningar i rapporten – speciellt med tanke på att de europeiska läkemedelsmyndigheterna kommit fram till att det finns **ett tydligt ORSAKSSAMBAND mellan Concerta och aggressionstillstånd.**

Att sedan SBU (s. 85) lyckades avfärda den tydliga skadeverkningen **ångest**, med orden **”ångest uppvisade en något splittrad bild”** är minst sagt förvånande – även utifrån de data som SBU hade tillgång till (och presenterar på s. 84-85). **[2]** Som jämförelse kom den europeiska utredningen fram till följande bedömning: **”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.”**

Sammanfattningsvis kan vi konstatera:

De studier som ingick i Janssen-Cilags ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna var utvalda av läkemedelsbolaget som de som bäst skulle visa att Concerta var ”säkert och effektivt” för vuxna.

Men när Janssen-Cilags analys av studiedata ifrågasattes av de europeiska läkemedelsmyndigheterna, som krävde svar i avgörande områden, blev resultatet det jag beskrivit ovan och i mitt tidigare brev **http://jannel.se/SBU.Concerta.pdf** .

De enda studier som gjorts till föremål för något som kan kallas en verklig analys är just de som inkluderades i Janssen-Cilags ansökan. De andra studierna som används av SBU har inte ifrågasatts, och Janssen-Cilags (och andra läkemedelsbolags) statistiska analys och presentation är därför vad SBU har haft att hålla sig till.

Sätt sedan läkemedelsbolagens data och analys i händerna på personer som redan har en bestämd uppfattning om hur effektivt och säkert metylfenidat är för vuxna – och vi får det resultat som finns i SBU-rapporten.

Utifrån ovanstående data vill jag framställa kravet att SBU drar in rapporten i de delar den gäller metylfenidat till vuxna (rapporten bygger bevisligen på manipulerade forskningsdata).

Jag kräver dessutom att SBU till rapporten tillfogar data som tillkännager de misstänkta bristerna i de andra, av läkemedelsbolag sponsrade, studierna, och att SBU ger en utförlig referenslista över de studier och artiklar som finns om hur läkemedelsbolag manipulerar kliniska studier för att få ett för bolagen positivt resultat.

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

Referenser

[1] 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

[2] SBU, Kapitel 3, Diagnostik och behandling av ADHD och autismspektrumtillstånd, 9 januari 2012, http://www.sbu.se/upload/psykiatrirapport_regeringen120111/Diagnostik%20och%20behandling%20av%20ADHD%20och%20autismspektrumtillstånd.pdf

[3] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, *Final Variation Assessment Report1,* 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

[4] 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

[5] 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

[6] Canadian Medical Association, *Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children,* 2 mars 2004, http://www.cmaj.ca/content/170/5/783.full