Till: Socialstyrelsens utredning om behandling av ADHD
Kopia: Socialdepartementet, Riksrevisionen, Läkemedelsverket, media

31 maj 2014

Hur kunde Socialstyrelsen missa den utredning där ADHD-drogen Concerta underkändes för vuxna?

600 miljoner kronor – det är läkemedelsbolaget Janssens försäljning *till vuxna* i Sverige av centralstimulantian Concerta, under de sista fyra åren. **517 miljoner kronor (86 %)** av försäljningen bekostades av skattebetalarna (enligt e-hälsomyndigheten).

Det fantastiska i detta framgår bättre om man känner till att de samlade europeiska läkemedelsmyndigheterna den 14 juli 2010 i ett 158-sidigt utredningsdokument lät Janssen veta att godkännandet av Concerta *för vuxna* **”should be refused”**. [1] Vi har alltså en situation där ett psykiatriskt preparat förklarats sakna statistiskt säkerställd positiv effekt (längre än fem veckor), där utredningen visat att försökspersonerna fick en mängd allvarliga psykiska och fysiska skador. Och som sedan – *efter underkännandet* – sålts i Sverige för mer än en halv miljard, till den målgrupp för vilken det underkänts! [2]

Socialstyrelsen är nu, som del av ett regeringsuppdrag, i full färd med att ge ut nya rekommendationer om ”läkemedelsbehandling av ADHD”, som generaldirektör Lars-Erik Holm beskrev i direktiv från 2012. [3] Vad Socialstyrelsen ska ge ut rekommendationer om är: ”Under vilka förutsättningar är det relevant att erbjuda en person med ADHD läkemedelsbehandling?” En *direkt avgörande del* i detta är naturligtvis att fullt ut ta del av den myndighetsledda europeiska utredningen om metylfenidat, Concerta (det preparat som står för nästan 50 % av den totala försäljningen av psykostimulantia i landet). [2]

Men på en direkt förfrågan säger Socialstyrelsens projektledare Sofia von Malortie, den 26 maj, att hon inte vet något om denna utredning. Hon skriver att myndigheten **”inte kunnat hitta några handlingar som rör den europeiska utredningen av Janssen-Cilags ansökan angående Concerta”.**

Det är ett häpnadsväckande avslöjande. Projektledaren i den svenska myndighet, som är i färd med att ge ut rekommendationer om hur psykostimulantia (metylfenidat, amfetamin, atomoxetin) ska förskrivas i landet, känner inte till, och har inte i projektet inkluderat, denna helt avgörande oberoende utredning – där metylfenidat alltså förklarades sakna positiv effekt (efter fem veckor) för vuxna, och där man kom fram till att preparatet gav många allvarliga skador.

Socialstyrelsens projektledare säger – utan att uppenbarligen anse den totala frånvaron av kunskap i projektet om Concertautredningen som något märkvärdigt – att de kommande rekommendationerna bygger på publicerade ”vetenskapliga artiklar”, på ”litteratursökningar”.

Ingen som tagit del av den internationella debatten om läkemedel de sista åren, kan undgå att förstå vad Socialstyrelsen träffar på vid sin ”litteratursökning” över publicerade studier. Man kommer företrädesvis, som Marcia Angell f.d. chefredaktör för New England Journal of Medicine skrev, att ställas inför det här: ”Det är helt enkelt inte längre möjligt att tro på mycket av den kliniska forskning som publiceras”. [4] Richard Smith, f.d. redaktör för BMJ, vet hur bolagens läkemedelsprövningar går till. Han avslöjade redan 2005 hur bolagen fixar sina studier så att de får ett positivt resultat i de publicerade ”vetenskapliga artiklarna”. Det är en fascinerande och skrämmande läsning. [5] Eller som den kände psykofarmakologen, professor David Healy, som nog är den person som tagit del av mest information om bolagens *opublicerade* data, sade om psykiatrin: ”Det finns antagligen inget område inom medicinen i vilken den akademiska litteraturen är så i strid med rådata.”[6] Myndigheten skulle för den aktuella utredningen också ha stor glädje av att ta till sig data i Cochraneinstitutets Peter Götzsches bok, ”Deadly Medicines and Organised Crime”, speciellt om beskrivningarna i kapitlet ”Psychiatry, the drug industry’s paradise”.[7] Och vi avslutar med vad Marcia Angell hade att säga om de publicerade kliniska studierna i psykiatrin: ”Jag har spenderat större delen av mitt yrkesmässiga liv med att utvärdera kvalitén på klinisk forskning, och jag anser att den är alldeles särskilt dålig inom psykiatrin. De industrisponsrade studierna … är selektivt publicerade, tenderar att vara kortsiktiga, är utformade för att gynna läkemedlet, och visar nytta så liten att det är osannolikt att denna uppväger de långsiktiga skadorna.” [8] Och vi går vidare till hur det här har direkt relevans till Socialstyrelsens utredning om ADHD-behandling.

Ska inte svenska myndigheter samarbeta?

Till saken hör att Socialstyrelsen haft både möten och mailkontakt med Läkemedelsverket (LV) om ADHD-utredningen. Det har med andra ord funnits goda möjligheter för LV att förmedla resultatet i Concertautredningen till Socialstyrelsen. LV har också redan i januari 2012 bekräftat bland annat följande avgörande fakta och bedömningar i Concertautredningen:

> **1.** Den utredande europeiska läkemedelsmyndigheten, engelska MHRA, och 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”). (Preliminary Variation Assessment Report, juli 2010 s. 158, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)
>
> **2. ”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, PVAR, juli 2010 s. 112, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf
>
> **3**. **Safety Conclusion: ”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.”** (PVAR, juli 2010, s. 66. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)
>
> **4. ”Det bedöms att det finns en avsevärd missbruks- och spridningsrisk med Concerta.” (”It is assessed there is a signficant abuse and diversion risk with Concerta.”)** (PVAR, juli 2010, s. 70. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

5. "**Abuse potential, risk of abuse misuse, diversion (survey suggested diversion in about 44% of adults with ADHD and 29% used MPH inappropriately").**
(PVAR, juli 2010, s. 113. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

6. Att det **"uppvisats … njutningseffekter vilket väcker frågan om hur mycket av effekten som setts i de [andra] randomiserade kontrollerade studierna beror på den euforiska effekten av Concerta." ("demonstrated … pleasurable effects which raises the question of how much the action seen in the RCTs is due to the euphoric effects of the Concerta.")**(PVAR, juli 2010, s. 21 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

7. Tillförlitligheten i diagnosen ADHD för vuxna har starkt ifrågasatts i utredningen: **"… missbrukspotentialen för metylfenidat är ett stort säkerhetsproblem: i kombination med bekymmer runt trovärdigheten av diagnosen, vuxna kan försöka skaffa sig diagnosen ADHD för att komma åt metylfenidat på ett legalt sätt." ("… misuse/abuse potential of methylphenidate is considered a major safety concern: in combination with the concerns regarding the reliability of the diagnosis, adults may try to get diagnosed for ADHD to retrieve methylphenidate in a legalised way.")** (PVAR, CBG, s. 158. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

8. Att det under "Recommendations" om Janssens ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna står: "that the variation to the terms of the Marketing Authorisation should be refused." (PVAR, juli 2010, s. 3. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

9. "Risken för ångest/ångeststörningar, depression, aggression, agitation, rastlöshet, självmordsrelaterade händelser, psykos, manier/villfarelser, minskad aptit, kliniskt betydelsefull viktminskning, hjärtarytmier, tics/förvärrande av tics eller Tourettes syndrom, borde tillföras Säkerhetsspecifikationen som Viktiga Identifierade Risker [Important Identified Risks]." (PVAR, juli 2010, s. 74. http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf)

Det här har Läkemedelsverkets GD Christina Åkerman känt till lika länge. Detsamma gäller de representanter för LV som haft kontakt med Socialstyrelsen om ADHD-utredningen (Kälkner, Andrée). Och riktigt illa blir det när det faktiskt kan bevisas att också Socialstyrelsens GD Lars-Erik Holm, tillsammans med ett flertal av hans närmaste chefer (Otterblad Olausson, Remaeus, Gerle) känt till den ovanstående informationen om Concertautredningen sedan april 2012.

Det verkar bara vara Socialstyrelsens Sofia von Malorti, projektledare för det ADHD-projekt i vilket man ska bestämma "under vilka förutsättningar är det relevant att erbjuda en person med ADHD läkemedelsbehandling?", som är helt obekant med saken.

De av läkemedelsindustrin analyserade och publicerade Concertastudierna kontra den europeiska utredningen

Här har vi ett unikt tillfälle att undersöka vad de i vetenskapliga tidskrifter publicerade Concertastudierna säger till skillnad från den analys som gjorts – *av samma studier* – av de europeiska myndigheterna.

Vi kan få en inblick i det som Angell, Smith, Healy och Götzsche tar upp [5-8] om de av läkemedelsbolag uttänkta, genomförda, analyserade och publicerade studierna, kontra de verkliga resultaten. Vi kan få kännedom om vad som händer när psykiatriska "centrala opinionsledare" (Key Opinion Leaders, KOL:s), anskaffade av bolagen i marknadsföringssyfte, för ut de resultat bolagen vill ha; i det här fallet är också flera kända svenska psykiatriker inblandade.

Och vi kan förstå vad som händer när Socialstyrelsen väljer att sammanfatta de vinklade publicerade studierna och lägger dem till grund för sina rekommendationer – samtidigt som man struntar i att inkludera helt avgörande oberoende myndighetsutredningar i sin utredning. Vi behöver inte fråga två gånger vad resultatet blir.

Studie 3013 – det verkliga skräckexemplet

Läkemedelsbolaget Janssen lämnade med sin ansökan, om att få ge Concerta till vuxna, tre dubbelblinda placebokontrollerade studier. Det får på rimliga grunder antas att dessa var de bästa – *mest positiva* – studierna enligt bolagets förmenande.

Den längsta av dessa studier var 13-veckorsstudien, **Studie 3013.** Den här studien publicerades on-line i World Journal of Biological Psychiatry i november 2011 – lustigt nog samtidigt som resultaten i den europeiska utredningen av Concerta läckte ut. Det speciella med studien är också att den i delar utförts i Sverige, att en av huvudförfattarna var psykiatriker Ylva Ginsberg, och att två andra svenska psykiatriker, Per Woxler och Dan Edvinsson, också varit med och skrivit (under) artikeln.

Det här är vad Ginsberg, Woxler och Edvinsson skrev, tillsammans med alla de andra författarna till studien, om *effekten* av Concerta: **”[Concerta] provided overall benefits in the treatment of adults with ADHD”**. Och när det gällde *skadeverkningar* (”biverkningar”) kom man fram till: **”[Concerta] was well tolerated in the study”.** [9] Fyra av de 10 huvudförfattarna var anställda av tillverkaren, Janssen.

Problemet för Ginsberg et al. var bara att när läkemedelsmyndigheterna omanalyserade studien – efter att ha fått in ytterligare data – kom man fram till att den var **”clearly a failed study”** – en klart misslyckad studie. [10] Det fanns ingen statistiskt säkerställd positiv effekt för Concerta jämfört med placebo!

När det gällde ”biverkningar” skrev Ginsberg och medförfattare alltså att **”[Concerta] was well tolerated in the study”.** En horribel slutsats när vi från myndigheternas genomgång av studien kan se att 19 procent (34 av 182) av de försökspersoner som fick Concerta avbröt studien (mot 2 procent i placebogruppen) *på grund av skadeverkningar*. Ihop med de ökade skadeverkningarna fanns givetvis också en ökad benägenhet att inte vilja ta Concerta som föreskrivet – det som är känt som ”non-compliance”. En fjärdedel (25 procent) av dem som fick Concerta i den högsta dosen (72 mg) visade ”non-compliance with study medication”, 22 procent av dem som fick Concerta 54 mg uppvisade detsamma – gentemot 8 procent för placebogruppen). Det är väldigt svårt att se att uttrycket **”well tolerated”** är en passande slutsats för effekterna av Concerta i studien! [11]

Vi räknar normalt förvrängning av forskningsprocessen ”genom ohederlig inklusion eller exklusion av data, genom bedräglig analys av data som avsiktligt förvränger tolkningen” som forskningsfusk. [12] Det finns få tvivel om att det vi sett ovan passar väl in på den definitionen (vilket inte nödvändigtvis säger att detta forskningsfusk begåtts av Ginsberg/Woxler/Edvinsson, som troligen inte tagit del av de samlade resultaten i studien, utan bara satt sitt namn på den av Janssen presenterade artikeln).

Till det ovanstående kan vi lägga det här: Ingenstans i artikeln nämns orden **aggression** eller **fientlighet**.

Men i analysen av de tre dubbelblinda placebokontrollerade studier som Janssen-Cilag inlämnat, kom den europeiska utredningen fram till följande om just **aggression** och **fientlighet**: **”Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression, tics och depression.”**

Man fann att **71 av 596 försökspersoner (12 %) ur Concertagruppen hade drabbats av aggressioner** [1, s. 64.] Man fann att **13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta fick avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – gentemot *inga* i placebogruppen (309 personer).** [1, s. 65]

Hur kunde alla de fall av aggression som rimligtvis var del av Studie 3013 helt försvinna?

Tyckte Janssen-Cilags manusförfattare att det var bäst att döpa om ”aggression” till något annat, som när GlaxoSmithKline döpte om det självmordsbeteende som uppkommit hos barn i studierna av Seroxat till ”emotionell labilitet”? [13]

Studie 02-159

Studie 02-159 var den 7-veckorsstudie som Janssen lämnade in som stöd för sin ansökan. [14] Den inkluderade 236 försökspersoner. Fem av de sju författarna till den publicerade artikeln om studien var anställda av Janssen, två satt i bolagets Advisory Board. Studien kom att ha stor ”impact” för Janssen då en av författarna, psykiatriprofessor Thomas Spencer vid Harvard Medical School, var en ”key opinion leader” av världsklass. (Spencer har, ihop med kollegorna Joseph Biederman och Timothy Wilens, under de sista åren varit föremål för omfattande utredningar av den amerikanska kongressen; mer senare.) Studien avslutades den 21 november 2006 och publicerades i juni 2009 (alltså *innan* Janssen inlämnade sin ansökan om godkännande av Concerta för vuxna).

Janssens data och analys i studie 02-159 ifrågasattes *mycket starkt* i den europeiska utredningen. När viktiga frågor till slut besvarats kom man i utredningen fram till följande bedömning av studien: “**In the strictest interpretation this could be seen as a failed trial”, eller i *bästa* fall en ”bordeline failed study”.** [11, s 5]

En av de svenska myndigheter som grovt vilseletts av Janssens bedrägliga presentation av data i studie 02-159 är SBU. I sin rapport om ADHD till regeringen i januari 2012 [13] grundar SBU sina slutsatser om ”effektivitet” av metylfenidat (Concerta, Ritalin) på bland annat de av Janssen och anskaffade ”key opinion leaders” *publicerade* uppgifterna i studie 02-159. Om *effekten* (”behandlingssvar”,”response rate”) av Concerta i studien säger SBU (s. 115) att denna (enligt angiven definition) var 36,9 % för Concerta gentemot 20,9 % för placebo. Det är till och med så att SBU (s. 53), tillsammans med två studier av den ovan nämnde Biederman, lägger studie 02-159 *till grund* för den senare slutsatsen om metylfenidats effekter på vuxna: **”dessa studier visade på en signifikant större andel som svarat på behandlingen vid behandling med metylfenidat än med placebo”** (s. 82). Vid förfrågan till SBU:s chef Måns Rosén och ledaren för ADHD-projektet Lars Jakobsson har det framkommit

att dessa, när de ovanstående slutsatserna lades fram, inte haft tillgång till de europeiska läkemedelsmyndigheternas utredning, utan bara till Janssens i artikeln *bevisligen manipulerade* data.

I den europeiska utredningen kom man alltså fram till följande slutsats om studien (april 2011): "**In the strictest interpretation this could be seen as a failed trial", eller i bästa fall en "bordeline failed study".** Men i Janssens och bolagets "key opinion leaders" publicerade artikel om studien (juni 2009), den artikel SBU byggde sina ställningstaganden på, skrev man 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"].** [14]

Janssen hade använt flera bedrägliga metoder för att komma fram till att Concerta var en "effektiv och säker behandling". En av dessa metoder var det som kallas LOCF (Last Observation Carried Forward). Det betyder att om en person vid *en* bedömningspunkt i studien visade ett positivt resultat (på en skattningsskala) för att exempelvis strax därefter drabbas av en så allvarlig skadeverkning av personen fick avbryta studien, så räknades det positiva resultatet *i alla fall* i slutet – personen blev en så kallad responder. De europeiska läkemedelsmyndigheterna accepterade inte – till skillnad från den psykiatriska tidskriften – detta bedrägliga sätt att räkna. Man krävde att de personer som tvingats avbryta studierna räknades bort (alltså inte betraktades som "responders"). Och då fick man inte heller några positiva resultat för Concerta jämfört med placebo.

En annan bedräglig metod som Janssen använde sig av för att försöka få ett positivt resultat i Studie 02-159, var att *i hög grad* inkludera deltagare i studien som tidigare fått metylfenidat (preparat av samma typ som Concerta) – och som tyckt att det var positivt. Samtidigt exkluderade man personer som befunnits vara "non-responders" till metylfenidat, alltså personer som tidigare bedömts inte ha fått någon positiv effekt av metylfenidat, och de personer *vars barn* (!) fått metylfenidat men där dessa inte haft någon positiv effekt av preparaten. **I studie 02-159 hade 35 procent (!) av deltagarna tidigare fått "ADHD-medicin".** Janssen inkluderade med andra ord en mycket hög andel personer i studien som tidigare fått preparat av samma typ som dem man skulle studera, och som tyckt det var positivt. Trots dessa bedrägliga "inklusionskriterier" lyckades alltså inte bolaget få fram någon tydlig positiv effekt av Concerta (i jämförelse med placebo).

Studie 3002

Studie 3002 var den kortaste av de placebokontrollerade studierna Janssen lämnade in som stöd för sin ansökan. Två av åtta författare till den publicerade artikeln om studien var anställda av Janssen och fem av de andra sex hade haft konsultuppdrag för läkemedelsbolaget eller verkat i bolagets Advisory Board. I denna korta femveckorsstudie hade Janssen, enligt de europeiska läkemedelsmyndigheternas utredning, visat att Concerta hade "bättre effekt" än placebo, men i publikationer om denna, såväl som om de andra av Janssen inlämnade studierna (3013 och 02-159), hade läkemedelsbolaget spritt falska och vilseledande uppgifter om framkomna skadeverkningar.

Aggressioner, depressioner, ångest och hjärtstörningar

I **Studie 3013** nämndes inte skadeverkningar i form av aggression och fientlighet överhuvudtaget. Inte heller i **Studie 02-159** (där man ser ut att ha förskönat saken och kallat det ”irritation”)**.** I **Studie 3002** fanns **ett** omnämnande av aggression.

Det är vad Socialstyrelsen får läsa när man i stället för att använda sig av underliggande data köper den analys och presentation som läkemedelsbolagen presenterar.

När Janssen av de europeiska utredarna tvingades ställa samman en tabell över skadeverkningarna i de tre dubbelblinda studierna fick vi en helt annan bild. I Janssens Response Document [17] från den 11 januari 2011 kunde vi på sidan 84 hitta följande presentation över biverkningarna:

Table 59. Number (%) of Subjects With an Important Adverse Event by Adverse Event Category of Special Interest and by Treatment Group
(CONCERTA EU SCS: All Treated Subjects Analysis Set)

Adverse Event Categories of Special Interest	Placebo (N=309) n (%)	DB CONCERTA (N=596) n (%)	Total CONCERTA (N=1369) n (%)
Total no. subjects with Adverse Events	87 (28.2)	307 (51.5)	815 (59.5)
Hypertension	12 (3.9)	32 (5.4)	136 (9.9)
Tachycardia	0	36 (6.0)	81 (5.9)
Raynaud's phenomenon	2 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.4)
Psychosis/mania	3 (1.0)	17 (2.9)	45 (3.3)
Anorexia	23 (7.4)	174 (29.2)	394 (28.8)
Migraine	6 (1.9)	7 (1.2)	25 (1.8)
Repetitive behaviours	0	1 (0.2)	1 (0.1)
QT prolongation	1 (0.3)	0	4 (0.3)
Arrhythmias	11 (3.6)	80 (13.4)	240 (17.5)
Cerebrovascular disorders	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Aggression	17 (5.5)	71 (11.9)	202 (14.8)
Hostility	0	3 (0.5)	11 (0.8)
Depression	32 (10.4)	100 (16.8)	270 (19.7)
Suicidality	0	1 (0.2)	3 (0.2)
Tics/tourette's syndrome/dystonias	4 (1.3)	25 (4.2)	72 (5.3)
Carcinogenicity	0	0	5 (0.4)
Withdrawal syndrome	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Jag är säker på att Socialstyrelsen kan se och räkna ut hur de slutsatser om depression, ångest och hjärtstörningar, som presenterats i punktform på sidan 2 i denna skrivelse kan ha kommit till. Vi nöjer oss här med att ta upp *en* punkt: **”Det har fastställts ett orsakssamband för Concerta när det gäller aggression …”** Vi kan se att 71 av 596 försökspersoner (12 %) ur Concertagruppen hade drabbats av aggressioner. Vi vet också sedan tidigare att 13 av de 596 försökspersonerna i Concertagruppen fick avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – gentemot *inga* i placebogruppen. I tabellen framgår att Concerta ökar risken för ett aggressivt och fientligt beteende med 116 % (jämfört med placebo).

År 2013 fick 31 893 vuxna (20+) metylfenidat i Sverige [18]. Runt 55 % av de dygnsdoser som skrevs ut var för Concerta [2], vilket betyder att ungefär 17 000 vuxna fick preparatet år 2013. Om vi extrapolerar resultaten från Janssens studier skulle cirka **1 000 vuxna (6,4 %)** i Sverige förra året ha drabbats av aggressioner/förstärkta aggressioner, *som ett direkt resultat av att de behandlades med Concerta*. Hur många andra personer i deras närhet som i sin tur drabbades av dessa aggressioner är en oskriven historia.

Vad vi också vet är att patienterna inte får denna information – då de riktiga resultaten ovan gömts undan – och enbart de publicerade artiklarnas resultat, med ”exkluderade data” om aggression och fientlighet, är det som svenska myndigheter (som SBU) byggt sina analyser och rekommendationer på.

Några enkla avslutande frågor till Socialstyrelsen

Nu har alltså Socialstyrelsen information om de *verkliga* resultaten i de av läkemedelsbolaget Janssen publicerade studierna om metylfenidat till vuxna. Det är mer än SBU hade när myndigheten publicerade sin analys [15], byggd på Janssens publicerade data.

Socialstyrelsen har nu ett val att i det här delområdet att antingen använda sig av Janssens data eller av de som presenterats i den av läkemedelsmyndigheter gjorda utredningen.

Jag ser fram mot att få Socialstyrelsens svar på följande enkla frågor:

1. Kommer Socialstyrelsen i sin analys och sina rekommendationer att *på något sätt* använda sig av de *publicerade* resultaten i de ovan beskrivna dubbelblinda randomiserade studierna av metylfenidat på vuxna? (Se referens 9, 14 och 16 nedan.)

2. *Om* Socialstyrelsen gör det, vad är anledningen till att myndigheten väljer att bygga sin analys på dessa av Janssen sammanställda data, i stället för på den analys och de slutsatser som tagits fram för *samma studier* av de europeiska läkemedelsmyndigheterna?
[1] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report*, PVAR, juli 2010, http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf
[10] MHRA, *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf
[17] Janssen/Johnson & Johnson, Response Document, 11 januari 2011, http://jannel.se/Concerta.Janssen.Response.11.01.2011.pdf

3. Kommer Socialstyrelsen att använda sig av den sammanställning och analys av skadeverkningar (”biverkningar”) från metylfenidat som gjorts av de europeiska läkemedelsmyndigheterna (utifrån de svar som Janssen tvingats avge), eller kommer myndigheten att utgå från de analyser av skadeverkningar som gjorts i *publicerade* (industrisponsrade) studier?

4. Kommer Socialstyrelsen i sin analys och sina rekommendationer att *på något sätt* använda sig av publicerade artiklar från de numera grundligt avslöjade psykiatrikerna Biederman, Wilens och Spencer? De centrala opinionsledare som a) i kongressundersökningar i USA visat sig på ett otillbörligt sätt ha undanhållit mångmiljonersättningar från läkemedelsbolag, b) för sponsrande läkemedelsbolag utlovat resultat i kliniska studier innan de ens börjat, c) drivit fram en ödeläggande epidemi av ”bipolär störning” bland barn där behandlingen varit tung neuroleptika (Biederman hävdar att 25 % av barn med en ADHD-diagnos är ”bipolära”), d) i hög grad varit inblandade i de rättsfall där läkemedelsbolag fått betala miljardbelopp i böter för illegal marknadsföring, som i rättsfallet i Texas, där Janssen fick betala 158 miljoner dollar. [19-22]

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

[1] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report*, PVAR, juli 2010, (s. 3)
http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf
[2] e-Hälsomyndigheten, utlämnande uppgifter 22 januari 2014, http://jannel.se/Centralstimulantia.2013.pdf
[3] Socialstyrelsen/Holm, Direktiv för projekt indikation för läkemedelsbehandling av ADHD, 10 oktober 2012, http://jannel.se/DirektivSOS.ADHD.Projekt.pdf
[4] Angell M (January 15, 2009) Drug companies and doctors: A story of corruption. The New York Review of Books 56. Available: http://www.nybooks.com/articles/archives/2009/jan/15/drug-companies-doctorsa-story-of-corruption/.

[5] Richard Smith, Medical Journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies, Public Library of Science, maj 2005, http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020138
Utdrag ur artikeln: Examples of Methods for Pharmaceutical Companies to Get the Results They Want from Clinical Trials:
Conduct a trial of your drug against a treatment known to be inferior.
Trial your drugs against too low a dose of a competitor drug.
Conduct a trial of your drug against too high a dose of a competitor drug (making your drug seem less toxic).
Conduct trials that are too small to show differences from competitor drugs.
Use multiple endpoints in the trial and select for publication those that give favourable results.
Do multicentre trials and select for publication results from centres that are favourable.
Conduct subgroup analyses and select for publication those that are favourable.
Present results that are most likely to impress—for example, reduction in relative rather than absolute risk.
[6] Healy, citerad i Bass A. Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial.
[7] Peter Götzsche, Deadly Medicines and Organised Crime, Radcliffe. 2013.
[8] Angell M. The illusions of psychiatry: an exchange. New York Rev Books. 2011 Aug 18.
[9] 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 deficit/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
[10] MHRA, *Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011, (s. 3)
http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf
[11] MHRA, *Preliminary Variation Assessment Report*, PVAR, juli 2010, (s. 31)
http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf
[12] CODEX, *Oredlighet i forskning,* 21 september 2011, http://codex.vr.se/etik6.shtml
[13] 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
[14] 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
[15] 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
[16] 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
[17] Janssen/Johnson & Johnson, Response Document, 11 januari 2011,
http://jannel.se/Concerta.Janssen.Response.11.01.2011.pdf
[18] Läkemedelsregistret, http://192.137.163.49/sdb/lak/val.aspx
[19] New York Times, Researchers Fail To Reveal Full Drug Pay, 8 juni 2008,
http://www.nytimes.com/2008/06/08/us/08conflict.html?pagewanted=1&ref=washington&_r=0
[20] New York Times, Drug Maker Told Studies Would Aid It, Papers Say" 19 mars 2009,
http://www.nytimes.com/2009/03/20/us/20psych.html?ref=us
[21] Brev från ordföranden för kongressens finansutskott till Harvard University om Biedermans affärer, publicerat i Wall Street Journal, 20 mars 2009,
http://s.wsj.net/public/resources/documents/WSJ-Major_Protocol_Violation_Letters032009.pdf
[22] Statsåklagaren i Texas, tillkännagivande, Texas Attorney General Secures $158 Million Agreement With Drug Maker Over Medicaid Fraud Allegations, 19 januari 2012,
https://www.texasattorneygeneral.gov/oagnews/release.php?id=3956
[23] Expert Witness Report, i rättsfallet Texas mot läkemedelsbolaget Janssen, 15 oktober 2010,
http://jannel.se/Rothman.Report.pdf