Lena Björk, direktör utredning och regulatorisk administration, Läkemedelsverket
Kopia: Christina Åkerman, generaldirektör Läkemedelsverket
Kopia: Folkhälsoinstitutet, socialdepartementet, Socialstyrelsen
Kopia: Media

Läkemedelsverkets utredning om förskrivningen av ADHD-drogen Concerta till vuxna – en uppdatering

28 januari 2012

Bästa Lena,

En inledande skrivelse (14 januari) om Läkemedelsverket utredning om förskrivningen av Concerta till vuxna finns här http://jannel.se/LV.ConcertaVuxna.pdf . Det nedanstående är en uppdatering **i det glödheta ärendet**.

Jag förstår nu att de dokument om ADHD-drogen Concerta som jag fått tillgång till **inte** skulle ha nått offentlighetens ljus. Det är ju brukligt att betrakta dokument som rör läkemedelsbolagens underkända studier som konfidentiella – med en sekretess som normalt är förbehållen statshemligheter. Det var högst troligt ett misstag av en lägre chef på Läkemedelsverket att utlämna dokumenten. Handlingarna är definitivt inte till nytta för läkemedelsbolaget Janssen-Cilags affärer.

Men nu är det som så: **The cat is out of the bag!**

De 203 sidorna med opublicerade utredningsdata om ADHD-drogen Concerta, som aldrig skulle nå offentlighetens ljus, är ute. [1] De är för sent att sekretessbelägga handlingarna; det går inte heller att låtsas som om de inte finns.

Och vi kan sammanfattningsvis säga att utredningen av Janssen-Cilags ansökan om att få Concerta godkänt för vuxna visar följande minst sagt sensationella resultat:

- 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”). [PVAR, s. 158, se länk under 1 nedan.] ***Sammantaget*** **blev resultatet av Janssen-Cilags inlämnade studier – ”failed”, misslyckat; man kunde inte påvisa en postiv effekt ens kortsiktigt (efter sju eller tretton veckor).**

- **”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.”)** [PVAR, s. 112, se länk under 1 nedan.]

- **”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, s. 66, se länk under 1 nedan.]

- **”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, s. 70, se länk under 1 nedan.] Och denna viktiga risk beskrevs som följer: "**Abuse potential, risk of abuse misuse, diversion (survey suggested diversion in about 44% of adults with ADHD and 29% used MPH inappropriately") Med andra ord hänvisar man till studier som visar att 44 procent (!) av de vuxna som får Concerta (metylfenidat) sprider narkotikan till andra och att 29 procent (!) använder preparatet på ett otillbörligt sätt.** [PVAR, s. 113, se länk under 1 nedan.]

- Vad den ***egentliga*** positiva effekten av Concerta är har starkt ifrågasatts i utredningen, utifrån de "Abuse Potential Studies" som inlämnats. I utredningen skrivs 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, s. 21, se länk under 1 nedan.]

- ***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, se länk under 1 nedan.]

- Det framkommer också i utredningen att de skadeverkningar för vuxna som bevisats i studierna i form av "ångest, agitation och spänningar" ("anxiety, agitation and tension") **inte** behöver kommuniceras till vuxna, **eftersom** vuxna (som inte fått metylfenidat före 18 års ålder) i alla fall inte är aktuella att få behandlingen. [FVAR, s. 5, se länk under 1 nedan.]

- Det framkommer också i utredningen att de skadeverkningar för vuxna som bevisats i studierna i form av "aggression" **inte** behöver kommuniceras till vuxna, **eftersom** vuxna (som inte fått metylfenidat före 18 års ålder) i alla fall inte är aktuella att få behandlingen. [FVAR, s. 10-11, se länk under 1 nedan.]

Jag antar Lena, att det var du och statistiker Hans Melander som stod för Läkemedelsverkets kommentarer i den europeiska utredningen. Det inlägg som bestod av att påpeka att det fanns **"ett ouppfyllt behov"** ("an unmet need") av ett godkänt psykostimulantiapreparat för vuxna. Att ordna detta *godkännande* var uppenbarligen ert största problem – inte att preparatet redan vid den tidpunkten i utredningen visat sig ha en negativ nytta/risk-balans för vuxna. [PVAR, s. 155, se länk under 1 nedan.]

I ditt svar på mitt bidrag (http://jannel.se/LV.ConcertaVuxna.pdf) till Läkemedelsverkets påstått existerande utredning om den ökande förskrivningen av Concerta till vuxna, säger du i princip att den europeiska utredningen inte finns. Du förvandlar ovanstående, för Janssen-Cilags narkotikapreparat Concerta, förödande fakta och bedömningar till **"inlägg från olika medlemsstater under utredningens gång"**, trots att du så väl vet att det ovanstående är grundläggande gemensamma bedömningar i utredningen.

Men Lena: **The cat is out of the bag!** De utförligt redovisade utredningsresultaten är katastrofala för Concerta.

Jag är läskunnig och jag har fått bekräftelse från andra tjänstemän på Läkemedelsverket (Kälkner) att det jag tagit upp *finns* i utredningen och att mina citat om fakta och bedömningar är riktiga.

Vid bedömningen av olika lagar och förordningar är det förstås alltid av stor vikt att gå till förarbeten och utredningar för att få mer information om olika detaljer. Kort sagt, sluttexten låter sig tolkas utifrån utredningstexten.

Nu försöker du och Läkemedelsverkets ledning (jag antar att GD Christina Åkerman är helt införstådd med innehållet i ditt brev), att trolla bort de förödande resultaten av den europeiska utredningen – de förvandlas lustigt nog till ”inlägg”. Resultaten passar inte för en grupp tjänstemän på Läkemedelsverket och för myndighetens psykiatriska konsulter (mer om dem senare) som under flera år tagit det för givet att först Concerta och sedan andra metylfenidatpreparat *kommer att* godkännas för vuxna – och som agerat som om detta godkännande redan fanns.

Nu blev det i stället avslag för det första preparatet Concerta och en omöjlig situation för dig och andra tjänstemän på myndigheten som drivit upp förskrivningen till vuxna i Sverige. Som du vet ligger Sverige i den absoluta Europatoppen när det gäller andelen vuxna som får Concerta och andra metylfenidatpreparat (jämför IMS Health, Methylphenidate Drug Utilisation Study (DUS), update 2010, och det svenska Läkemedelsregistret).

Läkemedelsverket har, som jag utförligt tog upp i min skrivelse den 14 januari, drivit på och direkt **orsakat** att **Janssen-Cilag sedan 2006 sålt Concerta för 420 miljoner kronor till vuxna i Sverige.** Läkemedelsbolaget har alltså med Läkemedelsverkets godkännande dragit in nästan en halv miljard på fem år på denna ”off-label-förskrivning”! **[2]**

Läkemedelsverket, forskningsfusk och ledande svenska psykiatriker

Läkemedelsverkets ledning har genom den europeiska utredningen också fått kännedom om att flera ledande svenska psykiatriker varit inblandade i vad som bara kan karakteriseras som forskningsfusk.

För vad kan vi annars kalla agerandet av psykiatrikerna Ylva Ginsberg, Per Woxler och Dan Edvinsson i publiceringen av **Studie 3013** – den 13-veckors placebokontrollerade studien av Concerta på vuxna – som den europeiska utredningen kom fram till var **”clearly a failed study”**? [FVAR1, s. 3, se länk under 1 nedan.]

En av huvudförfattarna, till den i tidskriften World Journal of Biological Psychiatry i november 2011 (on-line) publicerade studien, var Ylva Ginsberg (som också lett den omtalade fängelsestudien på Norrtäljeanstalten). **[3]** Andra inblandade i studien var psykiatriker Dan Edvinsson (som tillsammans med Ginsberg var del av den grupp europeiska psykiatriker som gav ut ett ”Consensus Statement” om de fantastiska effekerna av metylfenidat för vuxna år 2010) **[4]**, och psykiatriker/missbruksläkare Per Woxler (som i ett möte med Läkemedelsverket 2010 rekommenderade och drev fram **skyhöga doser** metylfenidat (Concerta, Ritalin) till vuxna missbrukare) **[5]**.

Vi räknar väl förvrängning av forskningsprocessen ”genom ohederlig inklusion eller exklusion av data, genom bedräglig analys av data som avsiktligt förvränger tolkningen” som forskningsfusk? **[6]**

I den aktuella artikeln i World Journal of Biological Psychiatry beskrev Ginsberg och medförfattare (fem av tio huvudförfattare var anställda eller f.d. anställda på Janssen-Cilag) studien med orden **”[Concerta] provided overall benefits in the treatment of adults with ADHD”**. **[3]** Vi fick vidare veta att **”[Concerta] was well tolerated in the study”** – vilket förstås är väldigt förvånande när vi från de brittiska myndigheternas genomgång fått veta att 19 procent av försökspersonerna (34 av 182) 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!

När det gäller exkludering av data blir det ännu allvarligare: 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 **aggression** och **fientlighet**: Man fann **”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** [PVAR, s. 64, se länk under 1 nedan.] Man fann att **13 av de 596 försökspersonerna som fick Concerta fick avbryta [studierna] på grund av aggressionsrelaterade biverkningar – inga i placebogruppen (309 personer).** [FVAR1, s. 12, se länk under 1 nedan.]

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”. **[7]**

Den studie som de europeiska läkemedelsmyndigheterna beskrivit med följande ord: **“In the strictest interpretation this could be seen as a failed study”, Studie 02-159,** [FVAR1, s. 5, se länk under 1 nedan] beskrivs i Journal of Clinical Psychopharmacology med orden, 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”]. [8]**

Ingenstans i artikeln nämns orden aggression eller fientlighet – se de europeiska läkemedelsmyndigheternas genomgång ovan.

I den kortaste av studierna (5-veckorsstudien, **Studie 3002**), i vilken också de europeiska myndigheterna tyckt sig se viss positiv effekt, fanns faktiskt ordet **aggression** omnämnt **EN** gång (s. 984): **”Patienter återhämtade sig från alla biverkningar, förutom för en rapport om aggression…” [9]**

Av de 71 beskrivna fallen av aggression i de tre studierna blev det i publicerad form **ETT** omnämnande.

Jag antar Lena, att Läkemedelsverket inte ser analysen av aggression i den europeiska utredningen enbart som – för att använda dina ord i brevsvaret – **”ett inlägg från olika medlemsstater”.** I så fall antar jag att Läkemedelsverket är ensamt om att betrakta saken på detta lättvindiga sätt.

Du skriver vidare i ditt svar på min tidigare skrivelse att **”det kan finnas flera orsaker till den ökade förskrivningen till vuxna”** och nämner som den första av två punkter: **”En förklaring är att allt fler ungdomar fortsätter behandling i vuxen ålder.”** Jag vet inte om det här ska betraktas som en allvarligt menad förklaring av den exploderande utskrivningen av Concerta till vuxna eller ej. Fakta är att det inte krävs några egentliga matematiska kunskaper för att förstå att det här är en orimlig förklaring. **Vi kan nöja oss med att säga att om det här vore fallet har de behandlade ungdomarna åldrats väldigt snabbt!**

Du berättar sedan om **den andra ”orsaken”** till den ökande förskrivningen till vuxna, och säger: **”En annan är att nyinsättning sker”.** Det är bara att hålla med om att det är **situationen**. Men **orsaken** till den ökade utskrivningen står, som tidigare angetts, att finna i främst Läkemedelsverkets agerande.

Du beskriver att läkare utifrån **”vetenskap”** kan behandla vuxna med Concerta **”utan krav på tidigare insatt behandling”**, och visar med det att jag hade fullständigt rätt i min tidigare analys, att det är Läkemedelsverkets högre tjänstemän och psykiatriska konsulter som, i samarbete med aktuella läkemedelsbolag, driver på förskrivningen av metylfenidat till vuxna.

Men den här gången kan inte Läkemedelsverket ta till ordet **”vetenskap”**, som stöd för sin verksamhet.

Oförvrängda studiedata och goda vetenskapliga bedömningar är nu ”out of the bag” och Läkemedelsverkets ledning har bara att välja sida.

Jag kan väl lite elakt säga att det här kommer, inom en inte alltför avlägsen framtid, att bli en ny internationell skandal, och Läkemedelsverkets sidbyte bör nog ske ganska snabbt.

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

[1] MHRA, *PVAR*, *Preliminary Variation Assessment Report,* Concerta, juli 2010 http://jannel.se/PVAR.Concerta140710.pdf ; MHRA, *FVAR1, Final Variation Assessment Report,* Concerta Day 90, 26 april 2011 http://jannel.se/FVAR.Concerta.Day90.260411.pdf ; MHRA, *FVAR, Final Variation Assessment Report*, Concerta, 26 maj 2011, http://jannel.se/FVAR.Concerta260511.pdf
[2] Apotekens Service AB, förskrivning av ADHD-preparat i Sverige 2007-2011, http://jannel.se/ADHD.droger2007-2011.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] Kooij et al, "European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD", *BMC Psychiatry,* 3 september 2010, http://www.biomedcentral.com/1471-244X/10/67
[5] Larsson, *Amfetamin till missbrukare "med ADHD",* mars 2011, http://jannel.se/missbrukADHD.pdf
[6] CODEX, *Oredlighet i forskning,* 21 september 2011, http://codex.vr.se/etik6.shtml
[7] 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
[8] 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
[9] 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