

När godkända läkemedel saknas – licensförskrivning, extempore och andra alternativ

Ann Marie Janson Lang
Läkemedelsverket, Uppsala

Inledning

Det finns möjlighet att behandla patienter i Sverige med läkemedel även om de inte är godkända och marknadsförs i vårt land. Reglerna för hur dessa produkter ges tillstånd att försälas, och i vissa fall tillverkas och användas, kan vara svåra att överblicka. Eftersom förändringar genomförs inom detta område, bl a som en närmare anpassning till vad som gäller inom hela EU, bör uppgifterna i kapitlet kontrolleras med information på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se.

Förskrivningsmöjligheterna, som beskrivs kortfattat i detta kapitel, rör behandling av enskilda patienter när i Sverige godkända läkemedel inte räcker till. Genom licenssystemet kan patienter, efter bedömning av Läkemedelsverket, få tillgång till läkemedel som är godkända utomlands. Licensförskrivning är dock inte avsedd för forskning eller annan systematisk utvärdering av läkemedel. För produkter som fortfarande är under utveckling och saknar godkännande både i Sverige och utomlands (se avsnittet Läkemedelsverket, s 1409), bör patientens läkare i första hand kontakta tillverkaren. Om det är möjligt för patienten att delta i en klinisk läkemedelsprövning bidrar patienten till ytterligare kunskap om läkemedlet som utvecklas. Om utvecklingen kommit långt, t ex då ansökan om godkännande inom EU inlämnats, kan behandling enligt s k compassionate use-program vara aktuell.

Licensförskrivning

Den vanligaste föreskrivningen av icke-godkända läkemedel i Sverige sker som licensläkemedel, t ex av en produkt som är godkänd i EU för samma indikation som föreskrivningen avser eller som avregistrerats i Sverige pga låg omsättning. Läkemedelsverket beviljade 2012 drygt 70 000 licenser, varav ungefär 80% var läkemedel till patienter i sjukvården och resten framför allt gällde produkter för veterinärmedicinskt bruk.

Eftersom beviljad licens är ett tillstånd att sälja produkten görs alltid ansökan av ett apotek till Läkemedelsverket. Information och elektronisk licensmotiveringsblankett finns på Läkemedelsverkets webbplats (1).

Enskild eller generell licens

Föreskrivaren behöver i sin licensmotivering förtydliga vilka omständigheter som motiverar föreskrivningen. Som orsak kan exempelvis anges att terapi med godkänt läkemedel saknas för en viss indikation. Andra medicinska skäl kan ligga bakom att ett godkänt läkemedel inte kan användas, t ex om det haft otillräcklig effekt eller inte tolererats. Det bör även motiveras varför licensföreskrivning av läkemedel föredras framför användning av andra typer av produkter, t ex medicinteknisk produkt, kosttillskott eller annan terapi.

Vanligen söks enskild licens, som gäller för en namngiven patient. Om behovet inte kan tillfredsställas med enskild licens för en viss patient, kan i stället en klinik beviljas gene-

rell licens. Tidigare krävdes särskilda omständigheter, t ex att läkemedlet behövs ges akut. Det är nu även möjligt att förskriva läkemedel på generell licens genom rekvisition till klinik för att tillgodose sjukvårdens behov, exempelvis läkemedelsförsörjning för inneliggande patienter (2). Generell licens kan dock inte användas vid förskrivning på recept till enskilda patienter.

Då en licens beviljas, gäller den endast för de villkor som beskrivs i ansökan, dvs för en namngiven patient (enskild licens) eller i vissa fall för en bestämd klinik (generell licens), för en viss indikation och för en viss produkt. Produktens tillståndsinnehavare (s k MAH, marketing authorisation holder – denna är inte alltid identisk med tillverkaren), beredningsform och styrka ska anges.

När licens behövs för en längre tid än ett år ska en ny ansökan göras och även motiveringen förnyas. I vissa fall kan licens beviljas under kortare tid än ett år och med särskilda villkor, t ex med krav på rapport av behandlingsresultat vid fortsatt licensförskrivning.

Ansvarsfördelning – förskrivande läkare, apotek och Läkemedelsverket

Ansvarsfördelningen mellan förskrivande läkare, apotek och Läkemedelsverket kan vara viktig att förtydliga för bl a patienter och anhöriga, som ibland missuppfattar handläggningen och kontaktar Läkemedelsverket direkt i ett enskilt licensärende.

Förskrivande läkare/tandläkare

Förskrivande läkare/tandläkare ansvarar för bedömningen att patienten inte kan behandlas tillfredsställande med i Sverige godkända läkemedel eller andra tillgängliga produkter (kosttillskott eller medicintekniska produkter) och väljer i samråd med patienten vilket apotek som ska göra ansökan. Förskrivaren ansvarar även för motivering av valet av licenspreparat samt för att produktresumé och i vissa fall bilagor till motiveringen skickas in till Läkemedelsverket. Hanteringen av ansökan går fortast om sådan bilaga skickas med direkt då ansökan görs via apoteket. Om dokument saknas brukar Läkemedelsverket kommunicera direkt till förskrivaren och begära komplettering. Förskrivaren har

också ansvar för att doseringen är medicinskt ändamålsenlig, för att information till patienten ges samt för att behandlingen följs upp på lämpligt sätt och att eventuella biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket enligt nedan. För vissa läkemedel gäller särskilda villkor, som då anges i Läkemedelsverkets beslut. För läkemedel under utveckling bör motiveringen tydligt ange om förskrivaren utrett om patienten har möjlighet att delta i klinisk läkemedelsprövning eller s k compassionate use-program (se nedan).

Apotek

Apoteket ansvarar för att kontrollera tillgången på produkten och för att den tas in för försäljning och expedieras. Apoteket ansöker om licens till Läkemedelsverket. Om licensen avslås, är det apoteket som överklagar beslutet. Apoteket är skyldigt att föra anteckningar över alla expeditioner för varje licens.

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket utgår från inkomna handlingar och bedömer ändamålsenligheten vid den sökta indikationen. I den nya licensföreskriften har en rangordning mellan licensläkemedel gjorts som ska styra val av produkt:

- I första hand ska läkemedel som är godkända inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet användas enligt aktuell produktesumé.
- I andra hand beviljas licens för läkemedel som är godkända i ett land utanför detta samarbete och som omfattas av avtal med Sverige, s k ICH-land (3), eller MRA-land (4).
- I tredje hand ska läkemedel som inte omfattas av godkännande i länder med samarbetsavtal enligt ovan användas.

Om ett preparat inte är godkänt någonstans och motsvarande läkemedel finns tillgängligt inom Sverige som s k rikslicens (se avsnittet Extemporeläkemedel, lagerberedning och rikslicens, s 1410), har sådan rikslicens företräde.

Beslut fattas om licensansökan beviljas eller avslås. För produkter som inte kräver

kompletterande utredning avgörs ärendet vanligen inom 7 vardagar. Principen är alltid att ändamålsenligheten bedöms utifrån produktens effekt och säkerhet vid den sökta indikationen. Nyttå-risk-balansen måste värderas som övervägande positiv med rimlig rational för den enskilda patienten. Myndigheten bedömer även om licensläkemedlet kan ersättas av läkemedel som marknadsförs i Sverige samt om annat känt läkemedel via licens enligt rangordningslistan ovan bör användas i stället. Beviljad rikslicens prioriteras före produkt som saknar godkännande.

Stor restriktivitet tillämpas för läkemedel som saknar godkännande eller där godkännandet dragits in genom myndighetsbeslut. Läkemedel som ännu ej godkänts bör i första hand ges till patienter i en klinisk läkemedelsprövning. För att så snabbt som möjligt kunna erbjuda läkemedel under utveckling till patientgrupper med vissa allvarliga sjukdomar som saknar tillfredsställande behandlingsalternativ, har ett s k compassionate use-program (se nedan) införts i Sverige. En förutsättning för ett sådant program är att produktens effekt och säkerhet på ett tillfredsställande sätt dokumenterats vetenskapligt i kliniska läkemedelsprövningar. Detta medför att ett compassionate use-program oftast blir aktuellt först efter avslutade fas-III-studier.

Extemporeläkemedel, lagerberedning och rikslicens

När en produkt tillverkas av apotek för en enskild patient som en skräddarsydd terapi kan den i de flesta fall betraktas som ett extemporeläkemedel. En vanlig anledning till att använda ett sådant individanpassat läkemedel kan vara att lämplig styrka och/eller beredningsform saknas bland godkända läkemedel. Extemporeläkemedel omfattar även vissa läkemedel där hållbarheten är så kort att produkten måste färdigställas i anslutning till användningen. Notera att extemporeläkemedel inte omfattar icke-godkända radioaktiva läkemedel eller individanpassade terapier som består av celler respektive vävnader och vävnadstekniska produkter. De senare är avancerade terapiläkemedel som omfattas av regeln om sjuk-

husundantagstillverkning (se avsnittet Läkemedel som omfattas av bestämmelse om sjukhusundantag, s 1411).

Om det rör sig om en standardiserad tillverkning på apotek är produkten i stället en lagerberedning. Vid stora volymer (> 1 000 förpackningar/år) behöver det extemporeapotek som tillverkar lagerberedningen ansöka till Läkemedelsverket om en s k rikslicens för produkten. Om myndigheten beviljar rikslicens är beslutet giltigt i 5 år om inte annat anges. Därefter måste ansökan om förnyelse göras.

Om avsikten är att systematiskt utvärdera effekten hos patienter som behandlas med extemporeläkemedel, lagerberedningar eller produkter som beviljats rikslicens, ska en klinisk läkemedelsprövning genomföras. Rikslicens beviljas normalt inte om produkten kan ersättas av befintligt godkänt läkemedel, eller av ett läkemedel som är godkänt i ett annat land och som finns tillgängligt på licens. Om rikslicensansökan avslås, får läkemedlet inte tillhandahållas som lagerberedning utan endast extempore-tillverkning är då tillåten.

När behöver en klinisk läkemedelsprövning beviljas tillstånd av Läkemedelsverket?

Om man vill genomföra en klinisk studie, där ett eller flera läkemedel ingår, kan ett tillstånd från Läkemedelsverket behöva inhämtas i förväg (5). Detta gäller också om det inte finns någon avsikt att söka godkännande för en ny produkt. En klinisk läkemedelsprövning kan behöva tillstånd även om bara godkända läkemedel ingår, t ex om en ny indikation ska studeras, om användningen avser en annan patientgrupp än den som undersökts i tidigare kliniska läkemedelsprövningar, vid dosering som är högre eller lägre jämfört med den som är godkänd, eller om administrationssätt eller beredningsform ändrats. Endast s k icke-interventionsstudier får genomföras utan tillstånd från Läkemedelsverket. Dessa studier kan beskrivas som observationsstudier där godkända läkemedel används på det sätt som beskrivs i produktresumén. Varken lottning till olika behandlingsalternativ genom randomisering eller extra undersökningar

utanför klinisk praxis kan ingå i sådana icke-interventionsstudier.

Ibland kan det vara svårt att avgöra om en produkt är ett läkemedel eller inte, särskilt i fall där gränserna för vad som är livsmedel eller läkemedel skiljer sig mellan olika länder. Vid oklarhet bör alltid Läkemedelsverket tillfrågas. Grundregeln inom EU är att en och samma produkt inte kan klassificeras på mer än ett sätt, dvs det är antingen ett läkemedel, ett livsmedel (kosttillskott) eller en kosmetisk eller medicinteknisk produkt. Inom de närmaste åren kommer en förordning om läkemedelsprövningar inom EU att ersätta det direktiv som gäller idag (6). När Europeiska rådet samt Europaparlamentet beslutat införa den nya förordningen, gäller den som lag i samtliga medlemsstater i EU.

Syftet med Läkemedelsverkets granskning av läkemedelsprövningar är både att bedöma om de har förutsättningar att leda till resultat som kan utvärderas och om de kommer att genomföras på ett sätt som är tillräckligt säkert för medverkande försökspersoner, dvs om nyttan överväger riskerna. Riktlinjer om läkemedelsprövningar där försökspersoner medverkar ska följas, t ex ska de vara i linje med principerna i Helsingforsdeklarationen. Prövningsläkemedlen måste också ha godtagbar farmaceutisk kvalitet. Tidigare studieresultat och säkerhetsunderlag bedöms både kliniskt och prekliniskt. Såväl företag som forskare och innovatörer kan få översiktlig information om olika typer av läkemedel på Läkemedelsverkets webbplats (7).

När prövningsansökan beviljats publiceras den automatiskt (utom för fas I-prövning där endast vuxna försökspersoner ingår) i en internationell, offentlig databas, www.clinicaltrialsregister.eu, som är ett primärt register knutet till WHO. Detta uppfyller de förhandspubliceringskrav som ställs av medicinska tidskrifter då resultat publiceras. Någon förhandsanmälan till www.clinicaltrials.gov behöver då inte göras.

"Compassionate use"-program

Vid vissa allvarliga sjukdomar kan patienter inte medverka i en klinisk läkemedelsprövning samtidigt som behandlingsalter-

nativ saknas med godkända läkemedel. Patienterna kan då erbjudas tillgång till nya läkemedel, som ännu inte finns tillgängliga för försäljning, genom s k compassionate use-program. Ansökan till Läkemedelsverket görs av det företag som tillverkar eller söker marknadsgodkännande för produkten, exempelvis i nära anslutning till att ansökan om marknadsgodkännande inom EU lämnas in. Företaget ansvarar för att tillhandahålla läkemedlet till en på förhand definierad patientgrupp enligt programmet till dess att produkten finns tillgänglig för försäljning i Sverige. Ett beviljat tillstånd innefattar även godkänd distribution. Företsättningen är att det finns tillfredsställande vetenskaplig dokumentation från kliniska läkemedelsprövningar med uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet, där nytta-risk-balansen bedöms som övervägande positiv för en definierad patientgrupp. Läkare som önskar inkludera en patient i ett program, som även ska följa medverkande patients säkerhet, gör detta genom att fråga företaget direkt om medverkan rymms inom beviljat tillstånd. Detaljerad information finns på Läkemedelsverkets webbplats (8).

Läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag

Genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt kan enligt regler som är gemensamma för hela EU bedömas som läkemedel med den gemensamma benämningen avancerad terapi. Dessa omfattar celler och vävnader som genomgått omfattande bearbetning eller som används vid indikationer som avviker från den biologiska produktens ursprungliga funktion. När produkten avser att användas vid behandling inom Sverige, av enstaka patienter under forskrivande läkares exklusiva ansvar, kan särskilt tillverkningstillstånd beviljas (9). Om avsikten är att systematiskt utvärdera dessa läkemedels effekt och säkerhet vid viss en indikation, räcker det inte med ett sådant beviljat tillverkningstillstånd. Då krävs, enligt europeiska kommissionen, en beviljad ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning från Läkemedelsverket (se ovan) och godkännande av en etikprövningsnämnd.

Sammanfattande råd om förskrivning och krav på anmälan av misstänkta biverkningar

Det finns flera olika alternativ när godkända läkemedel inte räcker till. Den övergripande principen är att kraven på tillverkning av produkten ökar då förskrivningen flyttas från individanpassad terapi med extemporeläkemedel eller avancerade terapiläkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag till standardiserade produkter med omfattande produktion. Godkända läkemedel ska generellt sett ha prövats innan förskrivning av licensläkemedel beviljas. För licensläkemedel gäller att läkemedel som är godkända inom europeiska ekonomiska samarbetsområdet har företrädare framför preparat som är godkända utanför detta område. Läkemedel som beviljats rikslicens ska prioriteras framför licensförskrivning av preparat som helt saknar godkännande. I vissa fall kan patienter med allvarliga sjukdomar, där godkända behandlingsalternativ saknas, få tillgång till produkter som saknar godkännande genom tillverkarens s.k. compassionate use-program, som beviljas av Läkemedelsverket.

För samtliga läkemedel gäller grundregeln att utvärdering av effekt och säkerhet ska genomföras som kliniska läkemedelsprövningar med beviljat tillstånd från Läkemedelsverket och godkännande från Etikprövningsnämnden. Ifall det är oklart om ett forskningsprojekt är en klinisk läkemedelsprövning eller inte, bör alltid frågan ställas till Läkemedelsverket (använd e-postadressen registrator@mpa.se) i god tid innan projektet startar. Bifoga dokument som kortfattat beskriver studien, t.ex. detaljer om studieläkemedlet och projektets syfte.

Biverkningar av i Sverige godkända samt icke-godkända läkemedel ska anmälas (10). Vid kliniska läkemedelsprövningar gäller särskilda regler (5).

Referenser

1. Licenser. Läkemedelsverket.
www.lakemedelsverket.se
2. Reviderad licensföreskrift. LVFS 2008:1 reviderad och omtryckt genom LVFS 2012:21. Läkemedelsverket. www.lakemedelsverket.se
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH guidelines. 2012. www.ich.org
4. European Medicines Agency, Inspections (u d). Mutual Recognition Agreements. www.emea.europa.eu/ema
5. Kliniska Prövningar – LVFS 2011:19, Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på människor samt vägledning till föreskriften. www.lakemedelsverket.se
6. Riktlinjer om kliniska läkemedelsprövningar. Eudralex – volume 10 Clinical Trials Guidelines. Europeiska kommissionen. <http://ec.europa.eu>
7. Läkemedel för människor. SME-guiden. Läkemedelsverket. www.lakemedelsverket.se
8. Compassionate use-program. Läkemedelsverket. www.lakemedelsverket.se
9. Läkemedel som omfattas av bestämmelse om sjukhusundantag. Läkemedelsverket. www.lakemedelsverket.se
10. Rapportera biverkningar. Läkemedelsverket. www.lakemedelsverket.se