

När godkända läkemedel saknas – licensförskrivning och extempore

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, kan vara svåra att överblicka. En närmare anpassning till EU kommer sannolikt att medföra förändringar under det närmaste året. Kontrollera därför uppgifterna kapitlet 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 få tillgång till läkemedel som är godkända utomlands. Licensförskrivning är inte avsedd för forskning eller annan systematisk utvärdering av läkemedel. För läkemedel som fortfarande är under utveckling och saknar godkännande både i Sverige och utomlands, bör patientens läkare i första hand kontakta tillverkaren. Genom att medverka i klinisk läkemedelsprövning kan patienten bidra till ytterligare kunskap om läkemedlet som utvecklas.

Licensförskrivning

Den vanligaste förskrivningen av icke-godkända läkemedel i Sverige sker som licensläkemedel, t ex av en produkt som är godkänd inom EU eller som avregistrerats i

Sverige pga låg omsättning. Läkemedelsverket beviljade 2010 drygt 60 000 licenser, varav ungefär 2/3 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 motiveringsblankett för förskrivare finns under rubriken "Licens" på Läkemedelsverkets webbplats. Licensföreskriften kommer att arbetas om under 2011. Förskrivare rekommenderas därför att kontrollera uppgifterna nedan med dem som ges på Läkemedelsverkets webbplats.

Enskild eller generell licens

Förskrivaren behöver i ansökan förtydliga vilka omständigheter som motiverar licensförskrivning. 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 licensförskrivning 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 generell licens. Omständighet som motiverar sådan generell licens är t ex om läkemedlet behöver ges akut. I arbetet med den

nya licensföreskriften diskuteras om möjlighet att förskriva läkemedel genom generella licenser ska utvidgas så att en klinik genom rekvisition kan tillgodose behandling av inläggande patienter även om behovet inte är akut. Sådana generella licenser 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 tillverkare, beredningsform och styrka ska anges.

När en licens behövs för en längre tid än ett år ska en ny ansökan göras, och även motiveringen förnyas. I vissa fall kan licens beviljas för en kortare tid än ett år och med särskilda villkor, t ex krav på ifyllt kompletteringsbilaga till motiveringsblanketten med rapport om 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 val av licenspreparat samt för att produktresumé och i vissa fall bilagor till motiveringen skickas in till Läkemedelsverket. 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.

Apotek

Apoteket ansvarar för att kontrollera tillgången på produkten och för att den tas in

för försäljning och expedieras. Apoteket ansöker om licensförskrivning 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 licensläkemedlets ändamålsenlighet för den sökta indikationen. En förenklad bedömning genomförs om läkemedlet är godkänt i något land inom EU eller annat land som omfattas av ett avtal med Sverige (s k ICH-land eller land med s k Mutual Recognition Agreement) och används enligt aktuell produktresumé. Beslut fattas om ansökan beviljas eller avslås, vanligen inom 1–2 vardagar. Principen är alltid att ändamålsenligheten bedöms utifrån produktens effekt och säkerhet och att nytta/riskbalansen måste värderas som övervägande positiv med rimlig rational för den sökta indikationen. Myndigheten bedömer även om licensläkemedlet kan ersättas av läkemedel som marknadsförs i Sverige.

Stor restriktivitet tillämpas för läkemedel som saknar godkännande eller där godkännandet dragits in genom myndighetsbeslut. Läkemedel som ännu ej godkänts bör ges till patienter i en klinisk läkemedelsprövning (se s 1456). För att så snabbt som möjligt kunna erbjuda läkemedel under utveckling till patientgrupper med vissa allvarliga sjukdomar, där tillfredsställande behandlingsalternativ saknas, kommer en ny process, ”compassionate use”-program (se s 1456), att införas i Sverige inom det närmaste året. 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 i regel kommer att bli aktuellt först efter avslutade fas-III-studier.

Extemporeläkemedel

När en produkt tillverkas av apotek för en enskild patient, som en skraddarsydd 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 läkemedelsform saknas bland godkända läkemedel. Extemporeläkemedel omfattar även vissa läkemedel där hållbarheten är så kort att produkten måste färdigställas i anslutning till användningen. För individanpassade terapier som består av celler, vävnader och vävnadstekniska produkter gäller dock särskilda regler, se Läkemedel som omfattas av bestämmelse om sjukhusundantag, s 1457.

Lagerberedning och rikslicens

Om det rör sig om en standardiserad serietillverkning på apotek (s k extemporeapotek) 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. Myndigheten beviljar eller avslår ansökan om rikslicens för en definierad period, som inte är längre än 5 år. Om avsikten är att systematiskt utvärdera effekten hos patienter, som behandlas med lagerberedningar tillverkade av extemporeapotek, ska en klinisk läkemedelsprövning genomföras (se nedan). Rikslicens beviljas normalt inte om produkten kan ersättas av befintligt godkänt läkemedel, eller av läkemedel som finns tillgängligt på licens. Om ansökan om rikslicens avslås får läkemedlet inte tillhandahållas som lagerberedning. Endast extemporetillverkning är då tillåten.

När behöver en klinisk läkemedelsprövning godkännande från Läkemedelsverket?

Om man vill genomföra en klinisk studie, där ett eller flera läkemedel ingår, ska ett tillstånd från Läkemedelsverket för en klinisk läkemedelsprövning inhämtas. Detta gäller även om det inte finns någon avsikt att söka godkännande för en ny produkt eller om bara godkända läkemedel ingår. Exempelvis ska tillstånd inhämtas om en ny indikation ska studeras, om användning 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 annat administrationssätt eller annan beredningsform ska studeras. 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), en kosmetisk eller medicinteknisk produkt. Arbetet med uppdateringen av direktivet som reglerar läkemedelsprövningar inom EU har nyligen påbörjats och innebär ytterligare ansträngningar för att uppnå en harmonisering av bedömningarna mellan olika medlemsländer.

Syftet med Läkemedelsverkets granskning av läkemedelsprövningar är både att bedöma om de har förutsättningar att leda till resultat som går att utvärdera och om de genomförs på ett sätt som är tillräckligt säkert för medverkande försökspersoner, dvs om nyttan överväger riskerna. Prövningsläkemedlen måste vidare ha godtagbar farmaceutisk kvalitet. Tidigare studieresultat och säkerhetsunderlag bedöms såväl kliniskt som prekliniskt.

”Compassionate use”-program

En ny möjlighet att behandla patienter med läkemedel under utveckling vid vissa sjukdomar

Vid vissa allvarliga sjukdomar, då behandlingsalternativ saknas, kommer en ny process att möjliggöra att patienter kan erbjudas tillgång till nya läkemedel under utveckling. Förutsättningen är att det finns en tillfredsställande vetenskaplig dokumentation från kliniska läkemedelsprövningar med uppgifter om läkemedlets effekt och säkerhet där nytta/riskbalansen be-

döms som övervägande positiv för en definierad patientgrupp. Proceduren kallas "compassionate use"-program och bygger på en i förväg definierad plan, som utarbetas av det företag som ansöker om marknadsstillstånd eller tillverkar produkten. Därmed kan patienter ges möjlighet att behandlas med produkter under senare skedet av utvecklingen fram till dess att läkemedlet efter godkännande marknadsförs och blir tillgängligt i Sverige. Närmare detaljer om hur sådana nationella godkännanden kommer att handläggas av Läkemedelsverket utarbetas inom det närmaste året. I jämförelse med en klinisk läkemedelsprövning är det vetenskapliga värdet av data från ett "compassionate use"-program begränsat. Därför bör patienter som fått studieläkemedel i en klinisk läkemedelsprövning i första hand ges möjlighet att få fortsatt behandling och långtidsuppföljning genom en förlängning av prövningen, i stället för att erbjudas medverkan i ett "compassionate use"-program.

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. I vissa fall kan dessa läkemedel omfattas av bestämmelser som gäller det s k sjukhusundantaget, dvs beviljas nationellt tillverkningstillstånd för att användas vid behandling inom landet av en enstaka patient under föreskrivande läkares exklusiva ansvar. Om avsikten är att systematiskt utvärdera dessa läkemedels effekter och säkerhet vid viss indikation räcker det inte med ett sådant beviljat tillverkningstillstånd för icke-rutinmässig behandling av ett fåtal patienter. Då krävs, enligt europeiska kommissionen, en beviljad ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning från Läkemedelsverket (se s 1456) och godkännande av en Etikprövningsnämnd.

När godkända läkemedel saknas i Sverige **Sammanfattande råd om föreskrivning 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 tillverkningen av produkten ökar då föreskrivningen flyttas från individanpassad terapi, genom extemporeläkemedel eller läkemedel som omfattas av bestämmelsen om sjukhusundantag, till standardiserade produkter med omfattande produktion. Läkemedel som är godkända att användas i Sverige har företräde framför licensläkemedel och extemporetillverkning. Generellt gäller grundregeln att utvärdering av effekt och säkerhet av ett läkemedel ska genomföras som en klinisk läkemedelsprövning med beviljat tillstånd från Läkemedelsverket och godkännande från en Etikprövningsnämnd. Om det är oklart om ett forskningsprojekt är en klinisk läkemedelsprövning eller inte, bör alltid en fråga ställas till Läkemedelsverket (använd mejladressen registrator@mpa.se) i god tid innan projektet startar. Bifoga dokument som beskriver studien, t ex detaljer om studieläkemedlet och projektets syfte.

Biverkningar av i Sverige godkända samt icke-godkända läkemedel ska rapporteras till Läkemedelsverket. Särskilda anmälningsregler gäller för misstänkta biverkningar orsakade av studieläkemedel i en klinisk läkemedelsprövning.