



KUNGL.  
VETENSKAPS-  
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES



Svenska  
Läkaresällskapet

RAPPORT 2016

# RAPPORT

---

Kliniska riktlinjer för användning av  
obeprövade behandlingsmetoder på  
allvarligt sjuka patienter

---

Förslag från arbetsgrupp:

Olle Lindvall, Kungl. Vetenskapsakademien

Ingemar Engström, Svenska Läkaresällskapet

---

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

|  |          |
|--|----------|
| <b>KAPITEL 1</b> Behov av riktlinjer för obeprövade behandlingsmetoder                                       | <b>1</b> |
| <b>KAPITEL 2</b> Definitioner  | <b>1</b> |
| Hälso- och sjukvård  | 1        |
| Obeprövad behandlingsmetod   | 2        |
| Forskning  | 2        |
| Klinisk forskning  | 2        |
| Klinisk läkemedelsprövning   | 2        |
| Sjukhusundantaget  | 2        |
| Compassionate use programme (CUP)  | 3        |
| <b>KAPITEL 3</b> Grundläggande etiska principer  | <b>3</b> |
| <b>KAPITEL 4</b> Vad gäller för användning av obeprövade<br>behandlingsmetoder i dag?                        | <b>4</b> |
| <b>KAPITEL 5</b> Arbetsgruppens bedömning  | <b>5</b> |
| <b>KAPITEL 6</b> Riktlinjer för användning av obeprövade<br>behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter | <b>7</b> |

---

## 1. Behov av riktlinjer för obeprövade behandlingsmetoder

Hälso- och sjukvården liksom den prekliniska och kliniska forskningen befinner sig i ständig utveckling, vilket ger upphov till många nya, potentiellt användbara behandlingsmetoder. De regelverk för klinisk forskning och för hälso- och sjukvård som finns är av central betydelse för att skydda patienter och bevara patienters förtroende och tillit när nya behandlingar ska introduceras och testas.

Vad som är forskning och vad som är hälso- och sjukvård framgår av etikprövningslagen respektive hälso- och sjukvårdslagen (se nedan). Klinisk forskning bedrivs inom hälso- och sjukvården och sker därmed under verksamhetschefens ansvar. Det finns emellertid ingen ”gråzon” mellan forskning och hälso- och sjukvård.

Hälso- och sjukvården ska, enligt gällande lagstiftning, bedrivas enligt vetenskap och beprövad erfarenhet. Detta begrepp är inte definierat i lagstiftningen. Under historien har läkare i syfte att bota eller lindra sjukdom hos allvarligt sjuka patienter ibland använt vetenskapligt baserade metoder som ännu inte kan betecknas som beprövade. I den följande texten kallas dessa för ”obeprövade behandlingsmetoder”. I begreppet kan också i vissa fall invasiva diagnostiska metoder inbegripas. Obeprövade behandlingsmetoder kan vara metoder som är alldeles i början av en utveckling eller som är beprövade på andra patientgrupper eller vid andra indikationer, men där det finns en önskan att i extrema situationer pröva en sådan metod på enskilda patienter där ingen annan behandling står till buds.

Hälso- och sjukvårdslagen ger inga anvisningar om när detta är acceptabelt. Det är osäkert hur mycket utrymme för att använda nya obeprövade metoder i sjukvården som finns inom den nuvarande svenska lagstiftningen, och en översyn av denna är således mycket angelägen. Det finns ett stort behov av tydliga och praktiska etiska riktlinjer för vad som krävs för att en obeprövad behandlingsmetod ska kunna användas på allvarligt sjuka patienter. Kungl. Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet anser att sådana riktlinjer bör utarbetas och hanteras av professionen, alltså av läkarna och forskarna själva. Riktlinjerna ska i första hand garantera patientens skydd. Samtidigt ska en obeprövad metod som använts framgångsrikt på en patient kunna leda till utveckling av nya behandlingsmetoder som sedan blir föremål för kontrollerade vetenskapliga studier.

## 2. Definitioner

**Hälso- och sjukvård:** Definieras i hälso- och sjukvårdslagen som ”åtgärder för att medicinskt förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador.” Syftet är således att bota eller lindra sjukdom. Av patientsäkerhetslagens 6 kap. 1§ framgår att ”Hälso- och sjukvårdspersonalen ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med

vetenskap och beprövad erfarenhet”. Det finns dock ingen definition av detta begrepp i svensk lagstiftning och begreppet är heller inte etablerat i internationella sammanhang.

**Obeprövad behandlingsmetod:** Ny behandlingsmetod som en läkare avser att använda på en allvarligt sjuk patient för vilken beprövad behandling saknas eller där andra kända behandlingar har visat sig vara ineffektiva. Den obeprövade behandlingsmetoden ska vara vetenskapligt baserad och uppfylla vissa särskilda kriterier enligt nedan. En sådan verksamhet benämns internationellt ofta som ”medicinsk innovation”.

**Forskning:** Definieras i etikprövningslagen som ”vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå.” Syftet med medicinsk forskning är att utveckla ny kunskap möjlig att tillämpa på grupper av patienter. Vanligen krävs i dag följande kännetecken för att ett arbete ska karakteriseras som forskning: vetenskaplig frågeställning, systematiskt förfaringsätt, transparent metodik, avsikt att publiceras i vetenskapliga sammanhang samt finansiering med forskningsanslag.

**Klinisk forskning:** Är antingen patientnära och utförs direkt på patienter eller experimentell-laboratorieorienterad och utförs i djurmodeller eller cellsystem. Den kliniska forskningen har som mål att generera vetenskapligt generaliserbara resultat för utveckling av nya diagnostiska och terapeutiska metoder i syfte att lösa ett hälsoproblem eller identifiera faktorer som leder till ökad hälsa. Klinisk forskning som avser tester av nya behandlingsmetoder på grupper av patienter ska ske inom ramen för systematiska vetenskapliga studier, vilka ska påvisa säkerhet, effekt och fördelar jämfört med tillgängliga behandlingsmetoder. Kliniska forskningsprojekt kräver prövning enligt etikprövningslagen.

**Klinisk läkemedelsprövning:** Klinisk studie av läkemedels effekt och säkerhet, exempelvis kliniska, farmakologiska, andra farmakodynamiska effekter, biverkningar, absorption, distribution, metabolism eller utsöndring av läkemedel. Då behandlingsstrategin fastställs i förväg, randomisering ingår eller beslutet att förskriva läkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försöksperson i den kliniska studien eller om diagnostik och övervakning skiljer sig från klinisk praxis, måste alltid tillstånd för klinisk prövning beviljas i förväg av Läkemedelsverket.

**Sjukhusundantaget:** Inom hälso- och sjukvården finns det möjlighet att tillverka och använda läkemedel för avancerad terapi även om läkemedlet inte har prövats eller godkänts inom EU. Detta gäller specialanpassade produkter som beretts på ett icke rutinmässigt sätt för en enskild patient under en läkares exklusiva ansvar. Tillverkaren måste då söka och erhålla tillverkningstillstånd från Läkemedelsverket. Om syftet är systematisk utvärdering av ett läkemedels effekt och säkerhet så är sjukhusundantaget inte aktuellt utan då gäller regelverket om klinisk

läkemedelsprövning inklusive prövning enligt etikprövningslagen. Läkemedelsverket granskar inte bara tillverkning utan även säkerhetsövervakning samt logisk grund för behandlingens indikation.

**Compassionate use programme (CUP):** En situation där icke godkända läkemedel görs tillgängliga för en grupp patienter av humanitära skäl med tillstånd från Läkemedelsverket. Förfarandet bygger på en EU-förordning och är ett alternativ till licensförskrivning. Programmet riktar sig till en grupp patienter med en kronisk eller allvarligt försvagande sjukdom eller patienter vars sjukdom anses vara livshotande och som inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med ett godkänt läkemedel. Syftet är att öka patienters tillgänglighet till läkemedel under utveckling inom EU. Det är tillverkaren som ansöker hos Läkemedelsverket. Ett godkännande förutsätter att det finns en tillfredsställande dokumentation om läkemedlets effekt och säkerhet från klinisk läkemedelsprövning där nyttan i förhållande till riskerna bedöms som övervägande positiv för patientgruppen.

### 3. Grundläggande etiska principer

En stor del av de diagnostiska och terapeutiska metoder som används i dag har utvecklats utan att de från början testats inom ramen för traditionella kliniska forskningsprojekt. Det är av vikt att även i framtiden nya, hittills obeprövade men vetenskapligt baserade behandlingsmetoder kan komma till användning i samband med vård av allvarligt sjuka patienter. Sådan verksamhet ska ske inom ramen för hälso- och sjukvården och måste bygga på de etiska grundprinciper som tillämpas inom denna verksamhet.

Den centrala skillnaden mellan forskning och vård är att om syftet med forskning är att utveckla ny generaliserbar kunskap så är syftet med vård, innefattande obeprövade behandlingsmetoder, att bota eller lindra sjukdom och lidande.

En viktig etisk grundprincip i hälso- och sjukvården är att inte skada (*primum non nocere*). Det betyder att läkaren i varje given situation måste beakta riskerna med en planerad åtgärd. En etisk spegelprincip är vikten av *att göra nytta*. Det måste finnas en förväntad önskvärd effekt av den planerade åtgärden. Det är i balanseringen mellan risk och nytta som kärnan i den etiska analysen måste finnas.

Alla insatser inom hälso- och sjukvården bygger på att patienten *samtycker* till den föreslagna åtgärden. Principen om *informerat samtycke* skärper kravet såtillvida att patienten måste ha ingående kännedom om vilken åtgärd som planeras liksom syftet, förväntad nytta och möjliga risker. Informationen måste vara utformad så att den är begriplig och hanterbar för patienten.

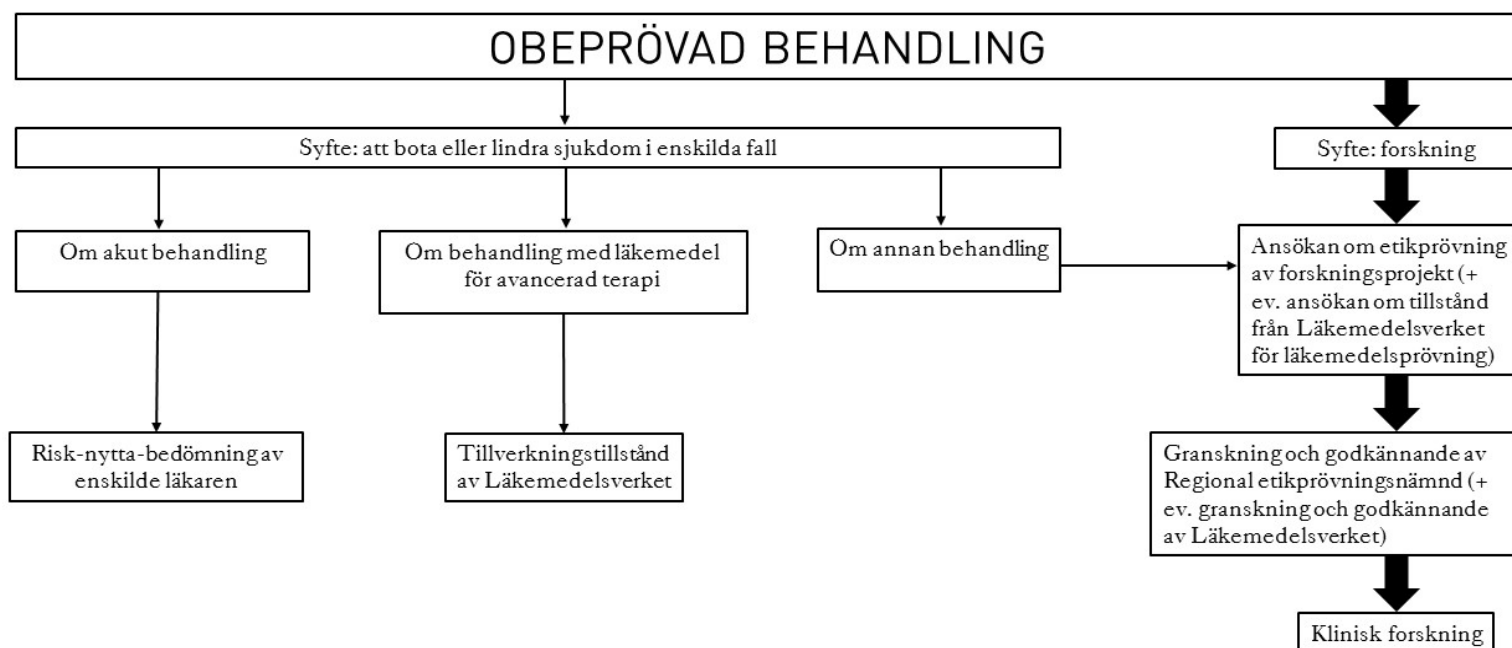
När det gäller föreslagen behandling med obeprövade metoder är kravet på *informerat samtycke* extra angeläget. Patient och närstående behöver få all tillgänglig

information om kunskapsläget på området och om vilka kunskapsluckor som finns för att kunna vara *delaktiga* i beslutet.

Om patientens beslutsförmåga är nedsatt så krävs extra försiktighet vid användning av obeprövade behandlingsmetoder. Eftersom patienten inte kan vara delaktig i bedömningen av acceptabla risker och kunskapsluckor krävs det i dessa fall en extra omsorgsfull risk-nytta-bedömning för att åtgärden ska vara etiskt acceptabel. Detsamma gäller barn som saknar beslutsförmåga.

Nedanstående riktlinjer gäller användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter. Denna grupp av patienter är i särskilt behov av skydd mot alltför riskabla åtgärder som går utanför vetenskap och beprövad erfarenhet. Människovärdesprincipen innebär att alla människor har samma värde i hälso- och sjukvården. En allvarligt sjuk eller döende patient får därför aldrig reduceras till ett försöksobjekt.

#### 4. Vad gäller för användning av obeprövade behandlingsmetoder i dag?



Figur 1. Schematisk representation av nuvarande regelverk för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter.

I den absoluta majoriteten av fallen ska nya behandlingsmetoder testas inom ramen för klinisk forskning och ansökan om etikprövning ska då inlämnas till och godkännas av Regional etikprövningsnämnd enligt etikprövningslagen (se Fig. 1). För klinisk läkemedelsprövning krävs också tillstånd från Läkemedelsverket.

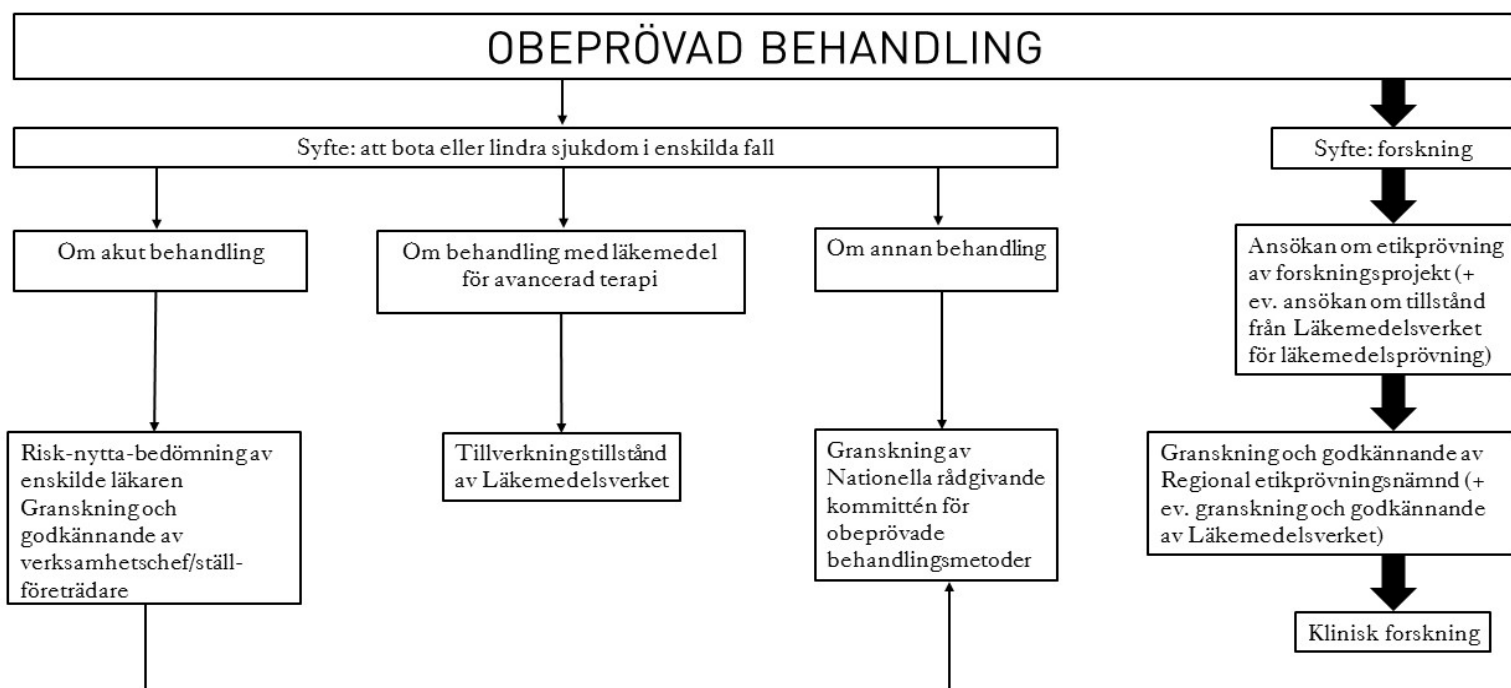
Obeprövade behandlingsmetoder kan emellertid också övervägas i syfte att behandla enstaka allvarligt sjuka patienter utanför ett kliniskt forskningsprojekt: (i) Om det gäller behandling med läkemedel för avancerad terapi såsom vävnader, gener, minimalt eller extensivt förändrade celler, i kombination med eller utan medicinsk-tekniska produkter krävs ansökan till Läkemedelsverket om tillverkningstillstånd enligt sjukhusundantaget. Allvarligt sjuka patienter kan också få tillgång till läkemedel som är under utveckling inom EU enligt CUP efter ansökan av tillverkaren hos Läkemedelsverket. (ii) Om det gäller annan obeprövad behandling med t.ex. kirurgiska eller psykiatriska metoder är utrymmet otydligt och det är i dagsläget oklart vilka kriterier som krävs för att sådana behandlingsmetoder ska kunna användas utanför ett kliniskt forskningsprojekt.

Nya behandlingsmetoder ska innan de kan införas brett inom sjukvården ha granskats av vårdgivaren enligt 2 h § i hälso- och sjukvårdslagen. Detta lagrum är emellertid inte tillämpligt i situationer gällande användning av obeprövade behandlingsmetoder på enskilda allvarligt sjuka patienter som här diskuteras.

## 5. Arbetsgruppens bedömning

I de fall en obeprövad behandlingsmetod som gäller läkemedel för avancerad terapi t.ex. vävnader, celler eller gener, eventuellt tillsammans med medicinsk-tekniska produkter, planeras att användas för att bota eller lindra sjukdom på allvarligt sjuk patient krävs tillverkningstillstånd från Läkemedelsverket. Prövningen hos Läkemedelsverket innefattar enligt arbetsgruppens bedömning granskning av att läkemedlet framställs enligt gällande europeiska och nationella författningar och kvalitetskrav samt tillräcklig analys av vetenskaplig grund för användning av den planerade, obeprövade behandlingen, dess potentiella nytta/effekt och säkerhetsrisk. Granskningen gäller också hur säkerhetsuppföljning av patienten ska genomföras/rapporteras. Här finns dessutom möjlighet att hänvisa ansökningar om användning av obeprövad behandling som av Läkemedelsverket bedöms vara forskning till granskning också av regional etikprövningsnämnd.

Arbetsgruppen gör bedömningen att för övriga obeprövade behandlingsmetoder som används i syfte att bota eller lindra sjukdom och som inte görs i forskningssyfte, med t.ex. kirurgiska eller psykiatriska metoder, så bör en tydligare granskningsprocess introduceras (se Fig. 2).



Figur 2. Schematisk representation av arbetsgruppens förslag till regelverk för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter.

Arbetsgruppen föreslår därför inrättandet av en nationell rådgivande kommitté för obeprövade behandlingsmetoder och att riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter fastställs (se nedan). Kommittén bör få sitt uppdrag från regeringen. Fördelarna med en sådan nationell kommitté är flera: (i) Det blir en enhetlighet över landet i bedömningen av om en obeprövad behandlingsmetod får användas på en allvarligt sjuk patient och vad som räknas som sjukvård respektive forskning; (ii) Jävssituationer blir lättare att undvika jämfört med om bedömningen sker lokalt; (iii) Bedömningen kommer att göras av erfarna kliniker/forskare tillsammans med etiker, jurister och experter inom området.

Ansökan till kommittén om att få använda en obeprövad behandlingsmetod på enstaka, allvarligt sjuka patienter ska innehålla en skriven plan som beskriver teoretisk, vetenskaplig grund, underlag för risk-nytta bedömning och hur behandlingen ska genomföras samt hur patienten ska följas upp. Samtliga fall av obeprövade behandlingsmetoder som planeras att användas på allvarligt sjuka patienter och som inte är aktuella för ansökan hos Läkemedelsverket ska granskas av den Nationella rådgivande kommittén för obeprövade behandlingsmetoder. I de fall där den planerade användningen av en obeprövad behandlingsmetod av kommittén bedöms som forskning och inte som sjukvård ska ansökan vidarebefordras till Regional etikprövningsnämnd för granskning.



I akuta situationer när en granskning av detta slag skulle medföra risker för försämring av patientens tillstånd bör den obeprövade behandlingsmetoden kunna utföras utan föregående extern granskning. I dessa fall bör den ansvarige läkaren samråda med minst en annan kollega med adekvat kompetens på området och beslutet bör fattas av verksamhetschefen eller dennes ställföreträdare på jourtid. En skriftlig plan bör formuleras, om än kortfattad, så att skälen för beslutet dokumenteras innan åtgärden vidtas. Planen bör tillställas den nationella kommittén för kännedom i efterhand, så att erfarenheter, såväl goda som mindre goda, kan samlas i en nationell databas. I urakuta fall bör motsvarande dokumentation och rapportering genomföras i efterhand. Om ett läkemedel ska ges krävs alltid att det finns tillstånd från Läkemedelsverket enligt CUP eller sjukhusundantaget.

## 6. Riktlinjer för användning av obeprövade behandlingsmetoder på allvarligt sjuka patienter

För att använda en obeprövad behandlingsmetod som gäller läkemedel för avancerad terapi i syfte att bota eller lindra sjukdom hos allvarligt sjuk patient krävs ansökan till och tillstånd från Läkemedelsverket. För övriga obeprövade behandlingsmetoder som används i syfte att bota eller lindra sjukdom och som inte sker i forskningssyfte, med t.ex. kirurgiska eller psykiatriska metoder, föreslår arbetsgruppen följande kriterier:

1. Det måste finnas en teoretisk grund för att använda en obeprövad behandlingsmetod på patienter. Det ska finnas ett rimligt vetenskapligt antagande att metoden kan medföra framgång i form av återvunnen hälsa eller minskat lidande.
2. Innan behandlingen får användas på patienter måste, i tillämpliga fall, en positiv effekt av metoden utan alltför stora risker ha visats i en adekvat djurmodell. Alternativt ska god effekt utan alltför stora risker ha visats när metoden applicerats på annat organ eller vid annan sjukdom på människa.
3. Behandlingen får endast prövas på enstaka, allvarligt sjuka patienter där det saknas andra effektiva behandlingsalternativ.
4. Behandlande läkare ska utarbeta en plan som beskriver (i) teoretisk grund för att pröva behandlingen; (ii) resultat från prekliniska eller andra studier som påvisat effekt och säkerhet; (iii) den planerade behandlingen i detalj; och (iv) hur patienten ska följas upp.
5. Planen ska granskas av en nationell kommitté för bedömning av obeprövade behandlingsmetoder. Inga jäv får föreligga. Gruppen bör bygga på en fast

kärna som kompletteras *ad hoc* med experter på den specifika frågeställningen. Gruppens arbete bör finansieras av statliga medel men bör bedrivas av Kungl. Vetenskapsakademien och Svenska Läkaresällskapet på uppdrag från regeringen.

6. Den Nationella rådgivande kommittén för obeprövade behandlingsmetoder bör bestå av:
  - ordförande (kliniker och forskare)
  - kliniker och forskare inom medicinsk specialitet
  - kliniker och forskare inom kirurgisk specialitet
  - etiker
  - juristTill gruppen knyts *ad hoc*-experter på det specifika området.
7. Det slutgiltiga beslutet att använda en obeprövad behandlingsmetod på en patient fattas av verksamhetschef/ställföreträdare, som därmed är ytterst ansvarig för beslutet.
8. Informerat samtycke måste inhämtas av behandlande läkare. En noggrann och detaljerad information till patienten är absolut nödvändig. Särskilt viktigt är att behandlande läkare säkerställer att patienten förstått informationen. Patienten måste förstå att metoden är obeprövad och vara fullt informerad om risker och möjliga positiva effekter av metoden. Patienten måste tydligt informeras om vad som inte är känt avseende effekt och risker. Anhöriga bör inkluderas i informationsprocessen men ska inte ta del i själva beslutet.
9. Användning av en obeprövad behandlingsmetod på enstaka, allvarligt sjuka patienter enligt de föreslagna riktlinjerna är hälso- och sjukvård och inte klinisk forskning. Om resultaten av en behandling med obeprövade behandlingsmetoder rapporteras i en vetenskaplig tidskrift så medför detta inte automatiskt att behandlingsförsöket övergår till att betraktas som klinisk forskning. Att rapportera både positiva och negativa effekter av obeprövade behandlingsmetoder är emellertid mycket värdefullt för utvecklingen av den kliniska medicinen.
10. Om behandlingsmetoden avses att användas på flera patienter så måste detta ske inom ramen för en traditionell klinisk prövning, alltså som klinisk forskning.
11. Beroende på utfallet av en behandling med en obeprövad behandlingsmetod är det viktigt att behandlande läkare om möjligt påbörjar eller tar initiativ till en klinisk prövning av metoden. Därmed övergår användningen av en obeprövad behandlingsmetod till att vara klinisk forskning.