

Nicht-zugelassene Arzneimittel: Maßnahmen zur Minimierung der Risiken

Unlicensed use of drugs: measures to minimize risks

Autoren

V. Plate¹ C. Behles¹ J. Schweim¹ H. Schweim¹

Institut

¹ Drug Regulatory Affairs, Pharmazeutisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Pharmazie

Schlüsselwörter

- ▶ nicht zugelassene Arzneimittel
- ▶ unapproved use
- ▶ extra-label (drug) use (ELDU)
- ▶ unauthorized products
- ▶ no label use
- ▶ Importarzneimittel
- ▶ Arzneimittelrecht
- ▶ Arzneimittelüberwachung

Keywords

- ▶ unlicensed use (of medicinal products)
- ▶ unapproved use
- ▶ extra-label (drug) use (ELDU)
- ▶ unauthorized products
- ▶ no label use
- ▶ imported medicinal products
- ▶ pharmaceutical law
- ▶ drug surveillance

eingereicht 7.7.2008

akzeptiert 12.2.2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1220254
Dtsch Med Wochenschr 2009;
134: 944–948 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Vanessa Plate

Drug Regulatory Affairs
c/o IZMB
Kirschallee 1
53115 Bonn
Tel. 0228/736726
eMail dra@uni-bonn.de

Einleitung

Dieser Beitrag ist von Interesse für medizinische und pharmazeutische Fachkreise. Er soll auf das Fehlen der gewohnten Risikokommunikation (z.B. Rote-Hand-Briefe, Wichtige Mitteilungen und Rückrufe) bei Importarzneimitteln hinweisen. Die Rote-Hand-Briefe, Wichtige Mitteilungen und Rückrufe des Bezugslandes eines Importarzneimittels muss der Arzt derzeit selbst recherchieren. Dieser Mehraufwand kann zukünftig durch die zuständige Behörde gewährleistet werden. Die Informationen zur Sicherheit ausländischer Präparate können dann allen Fachkreisen zugänglich werden.

Der Begriff des „Unlicensed-Use“, im Folgenden „Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel“, ist ein unbestimmter Rechtsbegriff in Deutschland. National rechtsgültige Definitionen existieren auch in den außerdem untersuchten Ländern nicht. Zum weiteren Verständnis des Terminus im Kontext dieses Artikels erfolgt die Klassifikation des Begriffs. Aufgrund der Betrachtungsweise in anderen Rechtsräumen wurden zulassungspflichtige und nicht-zulassungspflichtige

Arzneimittel [1,9] (▶ **Abb. 1**) als nicht zugelassene Arzneimittel eingestuft. Der Gebrauch von Re- und Parallelimporten ist von der Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel abzugrenzen.

Arzneimittelimporte

Das Ausmaß des „Unlicensed-Use“ variiert in Abhängigkeit der Patientengruppen und der Versorgungsbereiche [7]. Schirm et al. und O'Donnell et al. stellten bei 22,7% bzw. 58% der Verschreibungen für Kinder u.a. den Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel fest [8,5]. Im Folgenden soll jedoch besonders die Anwendung von Importarzneimitteln näher betrachtet werden – Arzneimittelimporte sind in Deutschland keine Seltenheit. Daten des 2. Halbjahres 2003 von 1064 Apotheken (62% in 19 von 54 Kreisen und kreisfreien Städten Nordrhein-Westfalens erfassten 10729 Importvorgänge (19193 Packungen). Es wurden insgesamt 50 schulmedizinische Arzneimittel mit Wirkstoffen, die in keinem in Deutschland zugelassen Präparat vorhanden sind, importiert. Eine kritische Bewertung der 50 Importarzneimittel ergab, dass 31 Präparate eine Versorgungslücke schlossen [3].

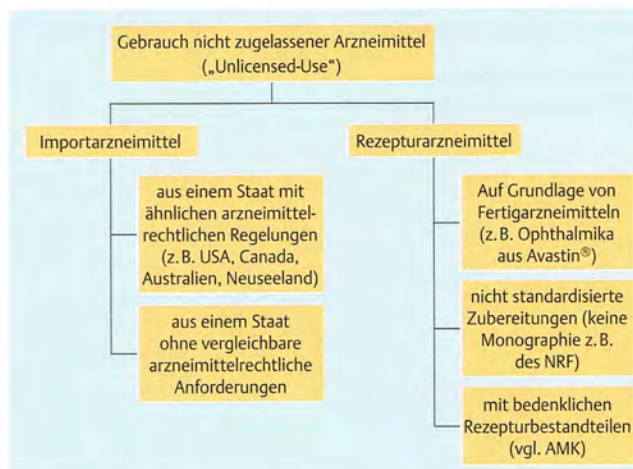


Abb. 1 Klassifikation des „Unlicensed-Use“.

NRF = Neues Rezeptur-Formularium
AMK = Arzneimittelkommission

Tab. 1 Arzneimittelbeispiele für „Unlicensed-Use“ (Stand März 2007).

Arzneimittel/ Hauptgruppe	Herkunft	Importland	Anwendungs- gebiet
Thalidomid	[Rezeptur]	Großbritannien	Onkologie, Infektiologie
Vitamin A Tropfen	Italien		Pädiatrie
Ibuprofen Injektibilia	Deutschland		Neonatologie
Furosemid Suspension	[Rezeptur]		Pädiatrie
Thalidomid	[Rezeptur]	Österreich	Dermatologie
Insulin vom Schwein	Schweiz	Deutschland	Endokrinologie
Sexualhormone für die HRT	Frankreich		Gynäkologie
Dexpanthenol Injektabilia	Schweiz		Orthopädie

Die internationalen Harmonisierungsbemühungen ermöglichen es nicht, dass dieselben Arzneimittel weltweit verkehrsfähig und erhältlich sind. Bisweilen werden Präparate in einzelnen Ländern

1. aus dem Handel genommen z.B. aus wirtschaftlichen Gründen [4],
2. sind kurzfristig im Inland nicht erhältlich (Versorgungsengpass) oder
3. aus marktstrategischen Gründen anfangs nur in bestimmten Ländern (first wave countries) erhältlich.

Bei Bedarf wird dann ein national oder zentral nicht zugelassenes Arzneimittel kurzfristig importiert und angewandt. **Tab. 1** zeigt Beispiele, die in der qualitativen Expertenbefragung für die Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel genannt wurden (Stand März 2007). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) etwa, teilte am 28. Juni 2005 in einer Pressemitteilung [6] mit, dass Schweineinsulin in absehbarer Zeit auf dem deutschen Markt nicht mehr zur Verfügung stehen wird und Patienten die Möglichkeit haben, über ihre Apotheke ein in der Europäischen Union zugelassenes Schweineinsulin zu beziehen.

Wichtige Mechanismen der Arzneimittelsicherheit, wie etwa Chargenrückrufe, wichtige Mitteilungen und Warnhinweise der Unternehmen greifen nach Ergebnissen der qualitativen Inhaltsanalyse bei Importarzneimitteln nicht. Probleme der Pharmakovigilanz und erhöhte Haftungsrisiken ergeben sich für die Fachkreise. Die Sicherheit von Arzneimittelimporten ist nicht nur in Deutschland ein Problem; ihm wird nach Auswertung der Expertenbefragung in anderen Staaten mit unterschiedlichen Ansätzen begegnet. Der folgende Ländervergleich stellt die Vor- und Nachteile einzelner Systeme heraus, die von den wissenschaftlichen Mitarbeitern identifiziert wurden.

Methode der Untersuchung

Die Recherche, Analyse und Dokumentation des internationalen, arzneimittelgesetzlichen Ist-Zustandes des „Unlicensed-Use“ erstreckt sich in diesem Beitrag auf Deutschland, Frankreich, Österreich, Großbritannien und Irland. Insbesondere regulatorische Lösungsansätze auf dem Gebiet der Arzneimittelimporte wurden identifiziert und eine Dokumentation, eine Analyse und ein Vergleich der jeweiligen arzneimittelgesetzlichen Regelungen in den o.g. Ländern vorgenommen. Eine quali-

tative semistrukturierte Inhaltsanalyse ausgewählter Expertenmeinungen aus der Hochschule, dem Zulassungswesen, der pharmazeutischen Industrie, den Fachgesellschaften, der Wirtschaftlichkeitsbewertung und der Krankenversicherung ergänzte die Untersuchung.

Der Zweck dieses Ländervergleichs ist es die Identifizierung der arzneimittelrechtlichen Regelungen für die Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel, deren Angemessenheit in Deutschland zu prüfen sowie unter Beibehaltung etablierter Strukturen Verbesserungen für das deutsche System vorzuschlagen. Eine sozialrechtliche Betrachtung und die Erörterung der Problematik der Kostenerstattung erfolgen nicht.

Vergleichende Darstellung der arzneimittelrechtlichen Situation des „Unlicensed-Use“ in ausgewählten Industriestaaten

▼ Großbritannien

Importeure informieren die Zulassungsagentur MHRA (Medicines and Health care products Regulatory Authority) schriftlich und nicht später als 28 Tage ehe ein nicht zugelassenes Arzneimittel nach Großbritannien verbracht wird (Anzeigespflicht mit Verbotsvorbehalt). Der Import ist zulässig, wenn die Zulassungsbehörde nicht innerhalb von 28 Tagen nach Erhalt der Eingangsbestätigung widerspricht [11]. Gründe für einen Widerspruch können sein: 1. die Verfügbarkeit eines äquivalenten, in Großbritannien zugelassenen Arzneimittels, das für den Patienten geeignet ist, 2. Sicherheits- oder 3. Qualitätsbedenken. Es darf jeweils nur eine Menge verbracht werden, die 25 Einzeldosen bzw. Behandlungszyklen entspricht und den Zeitraum von 3 Monaten nicht überschreitet. Der Arzt hat keine administrativen Pflichten; Arzneimittelrisiken können durch die Behörde überwacht, frühzeitig erkannt und im Bedarfsfall eine Bereitstellung gestoppt werden.

Ergebnisse und Erfahrungen Die 28-tägige Wartezeit ermöglicht jedoch keine zeitnahe Versorgung der Patienten. Eine Anfrage bei der Zulassungsagentur ergab, dass im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 25.01.2008 insgesamt 704 812 Benachrichtigungen bei der MHRA eingingen [10]. Bisher hat die MHRA gegen keinen Import Einspruch entsprechend den Angaben des britischen Experten erhoben.

Irland

Der „Unlicensed-Use“ ist in Irland ein verbreitetes Phänomen, da aus Sicht vieler Arzneimittelhersteller aufgrund der geringen Bevölkerungszahl laut einer Expertin der European Pharmaceutical Union (EPU) keine Anreize für die nationale Zulassung von Arzneimitteln bestehen. Um Versorgungsengpässen vorzubeugen, verabschiedeten die Iren im Jahr 2007 ein Gesetz, dem zufolge Großhändler die Zulassungsbehörde, über Art und Menge verbrachter Arzneimittel im Nachhinein informieren müssen (Anzeigepflicht). Ist die Nachfrage nach einem bestimmten Produkt hoch, sollen Arzneimittelhersteller der qualitativen Beantwortung zufolge durch die Zulassungsbehörde dazu angehalten werden, dieses Präparat in Irland zuzulassen.

Ergebnisse und Erfahrungen Zunächst beabsichtigte Irland eine Bestimmung, dass Großhändler die Behörde vorab über einen geplanten Import benachrichtigen und für den Import ei-

gens lizenziert werden. Beide Überlegungen wurden aufgrund zeitlicher und wettbewerbsrechtlicher Bedenken nach Auskunft unserer Expertin abgelehnt. Der Zeitabstand von der Bestellung bis zum tatsächlichen Einsatz der Arzneimittel ist nach Ihrer Einschätzung gegenwärtig sehr gering.

Frankreich

Frankreich verfolgt durch ein Verbot mit Genehmigungspflicht für den Einsatz nicht zugelassener Arzneimittel ein restriktives Vorgehen. Dort wurden Erleichterungen für die Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch das Verfahren für die Erlaubnis zum befristeten Gebrauch (ATU, autorisation temporaire d'utilisation) geschaffen. Jede Anwendung eines Arzneimittels in Frankreich ohne eine Zulassung zum Inverkehrbringen – außerhalb einer klinischen Studie – ist Gegenstand einer ATU, unabhängig davon, ob das betreffende Arzneimittel in einem anderen Land eine Zulassung besitzt oder nicht. Da die „ATU nominative“ (ATUn, Erlaubnis zum befristeten Gebrauch) gleichzeitig eine Importgenehmigung darstellt, soll sie im Folgenden genauer betrachtet werden.

Erfolgt die Verschreibung und gegebenenfalls der Import des Arzneimittels für einen Patienten und seine Behandlung auf Ersuchen und unter der Verantwortung des behandelnden Arztes, ist hierzu eine ATUn erforderlich. Der Antrag für eine ATUn wird von dem verschreibenden Arzt veranlasst und durch den Krankenhausapotheker an die französische Zulassungsbehörde AFS-SAPS (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante, französische Agentur für die sanitäre Sicherheit von Gesundheitsprodukten) übermittelt. Der verschreibende Arzt ist dabei der Inhaber der ATUn. Die Bewilligung kann bis zu 2 Wochen laut den Angaben der Zulassungsbehörde in der qualitativen Befragung beanspruchen; im Notfall kann eine Entscheidung innerhalb von 24 Stunden getroffen werden.

Ergebnisse und Erfahrungen Eine französische Expertin gibt an, dass Compassionate-Use ein bedeutender Sachverhalt ist; 200 Präparate bekommen pro Jahr eine ATU erteilt und 20000 Nominative ATUs werden pro Jahr vergeben. Seit 1994 werden die dortigen Compassionate-Use-Bewilligung statistisch erfasst. Am 1. Februar 2008 liefen 11 ATU de cohorte. Von 1994 bis 2006 wurden insgesamt 781 Arzneimittel, häufig aus der Onkologie, Infektiologie, Endokrinologie und Neurologie vorübergehend genutzt. Antiretrovirale Therapien sind durchschnittlich 12 Monate vor dem Zulassungsentscheid erhältlich.

Österreich

In Österreich muss für jede Einfuhr, den persönlichen Reisebedarf ausgenommen, eine Importgenehmigung eingeholt werden (Verbot mit Genehmigungspflicht). Bei einer Einfuhr aus Deutschland genügt in Österreich jedoch der Name des Patienten für die Dokumentation durch den Apotheker. Nicht zugelassene Präparate sind ansonsten bewilligungspflichtig und mit einem umfangreichen Antragsverfahren verbunden: Für den Import werden eine Einfuhrbewilligung (§2 Abs. 1 Arzneiwareneinfuhrgesetz [AWEG]) und eine fachliche Begründung (§2 Abs. 5 AWEG) benötigt, oder eine Meldung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (§2 Abs. 1 AWEG) muss getätigt werden (§2 Abs. 5 AWEG). Berechtigt zur Antragstellung und Meldung sind u.a. öffentliche Apotheken. Eine Einfuhrbewilligung ist zu erteilen, wenn keine gesundheitlichen Bedenken bestehen (§2 Abs. 2 Nr. 4 AWEG).

Tab. 2 Die deutschen Arzneimittelimportbestimmungen.

Ausgangsland des Arzneimittels	Status im Importland	Vorbehalte
MS ¹ der EU oder des EWR ²	rezeptfrei	Nur Einzelimport, keine Bevorratung
	verschreibungspflichtig	Rezept erforderlich! Nur Einzelimport, keine Bevorratung
Nicht-EU- oder EWR-Staat	rezeptfrei und verschreibungspflichtig	Rezept erforderlich! Nur Einzelimport, keine Bevorratung, Import zulässig wenn hinsichtlich des Wirkstoffs und der Wirkstärke keine identischen Fertigarzneimittel in der EU verfügbar sind

¹ Mitgliedsstaat, ² EU + Europäische Freihandelsassoziation (EFTA) ohne Schweiz

Ergebnisse und Erfahrungen Es stellt sich die ethische Frage der Zumutbarkeit der Zeitverzögerung bei lebensverlängernden Produkten. Hochinnovative Produkte sind unter Umständen in Österreich nicht verfügbar.

Deutschland

Der Einzelimport von Arzneimitteln nach §73 Abs. 3 AMG ist in Deutschland u.a. Apotheken vorbehalten (Verbot mit Erlaubnisvorbehalt). Es gelten die Bedingungen, die in Tab. 2 aufgelistet sind.

Erst als die Einzelimportregelung zunehmend auch dann genutzt wurde, wenn es entsprechende in Deutschland verkehrsfähige Fertigarzneimittel gab, beschränkte der Gesetzgeber die Importmöglichkeit auf solche Arzneimittel, die in Deutschland nicht verfügbar sind [2].

In Deutschland kann ein Rezept über ein Importarzneimittel in jeder Apotheke eingereicht werden. Eine zeitnahe Versorgung, die Qualitätskontrolle und die Aufzeichnungspflicht werden nach §18 Einfuhr von Arzneimitteln Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) gewährleistet. Die Bezeichnung des Arzneimittels, Name und Anschrift des Herstellers, Menge und Darreichungsform sowie Datum der Bestellung und Abgabe des Arzneimittels, Name und Anschrift des Lieferanten und Patienten sowie des Arztes und die Unterschrift des verantwortlichen Apothekers müssen dokumentiert werden.

Ergebnisse und Erfahrungen Das wichtigste Einfallstor für Fälschungen in Industrieländern ist zwar das Internet, an zweiter Stelle stehen jedoch bereits Arzneimittelimporte. Hinzu kommt, dass auch Originale oft den deutschen Vorschriften nicht entsprechen. Werden Importe verordnet und abgegeben, für die es im deutschen Markt gleichwertige Alternativen gibt, nehmen die Akteure ein hohes wie auch meist vermeidbares Haftungsrisiko in Kauf.

Diskussion

Die Maßnahmen zur Risikominimierung importierter Präparate umfassen in Deutschland vornehmlich Dokumentationen. Tritt im Ausland ein arzneimittelbezogenes Ereignis auf, erreicht die Meldung nicht notwendigerweise die deutschen Fachkreise. Nicht zugelassene Arzneimittel werden in Deutschland nicht

Tab. 3 Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der Regelungen der Länder zum „Unlicensed-Use“.

Unter-scheidung	Verbot mit Genehmigungs-pflicht	Anzeigepflicht (mit Verbots-vorbehalt+)	Verbot mit Erlaubnis-vorbehalt
Länder	Österreich, Frankreich	Großbritannien*, Irland*	Deutschland
Vorteile	Präventiv, Erfassung aller Importe	Schnelle Versorgung*, Erfassung aller Importe	Flexibel, keine Zeitverzögerung
Nachteile	Aufwendiges Verfahren, Verzögerungen bei der Bereitstellung von Arzneimitteln	Wartezeiten verzögern die zeitnahe Versorgung des Patienten*	Keine statistische Erhebung der nach Deutschland verbrachten Arzneimittel, Arzneimittelrisiken nicht überwacht
+ = mit Verbotsvorbehalt → Wartezeit			
* = schnelle Versorgung nur in Irland, da keine Wartezeit			

spezifisch erfasst, auch deshalb ist die Kommunikation von relevanten Chargenrückrufen, wichtigen Mitteilungen und Warnhinweisen aus dem Bezugsland nicht sichergestellt. Die Behörde erfasst Arzneimittelimporte nicht, überwacht nicht, ob riskante Produkte nach Deutschland verbracht werden und Maßnahmen zur Risikoabwehr können nicht gezielt getroffen werden. Der Bedarf nach in Deutschland nicht verfügbaren Arzneimitteln wird nicht festgestellt; Zulassungsgesuche können von der Behörde nicht gezielt bewirkt werden.

Einige ausländische Modelle zeichnen sich durch die zentrale und koordinierte Überwachung des „Unlicensed-Use“ aus. Hierbei wird der Bedarf an nicht zugelassenen Arzneimitteln erfasst und die Behörde hat die Möglichkeit, Maßnahmen zur Risikoabwehr einzuleiten. Die Genehmigungspflichten in Österreich und Frankreich sind aufwendiger im Vergleich zu den Anzeigepflichten in Großbritannien oder Irland. Die aus dem österreichischen Antragsverfahren resultierende Zeitverzögerung von mehreren Wochen ist insbesondere bei dringend benötigten, lebensverlängernden Produkten laut den Ergebnissen der qualitativen Inhaltsanalyse problematisch. Genehmigungsverfahren beeinträchtigen die Therapiefreiheit des Arztes, dem nach seiner fachlichen Kompetenz grundsätzlich die freie Wahl der Behandlungsmethode zusteht. Lösungen sollten angestrebt werden, die keine administrativen Pflichten für den Arzt nach sich ziehen und dessen Therapiefreiheit unberührt lassen. Eine Begrenzung der Importmenge erscheint aus Gründen der Versorgung besonders chronisch erkrankter Patienten nicht zweckmäßig. Die Vorgaben der Krankenversicherungen und die regelmäßigen Konsultationen der Patienten beim Arzt begrenzen bereits den Umfang einer Verordnung. Die verschiedenen Möglichkeiten zum Umgang mit nicht zugelassenen Arzneimitteln sind im Hinblick auf die Ergebnisse und Erfahrungen in Tab. 3 klassifiziert und bewertet.

In der Untersuchung wurden keine Begebenheiten erkannt, die darauf schließen lassen, dass ein restriktives Genehmigungsverfahren notwendig ist. Chargenrückrufe und Warnhinweise der Unternehmen im Ausland sind jedoch deutschen Fachkreisen nicht regelmäßig und vollständig zugänglich; sie werden in der Fachpresse nur vereinzelt diskutiert. Ferner erhielt die Bun-

desoberbehörde mithilfe der Erfassung der Importe, die Möglichkeit Versorgungslücken zu erkennen. Die Möglichkeiten der Quantifizierung und Maßnahmen zur Risikoabwehr bei Erfassung der Importe sind daher zu befürworten. Ansätze aus dem irischen bzw. französischen Modell könnten unter Beibehaltung des Vorteils der zeitnahen Versorgung in Deutschland aus den oben genannten Gründen übernommen werden:

- ▶ Anzeigepflicht des Imports mit Angaben zum Arzneimittel bei der zuständigen Behörde
- ▶ Rückruf des Imports durch die Behörde bei begründeten Verdacht, dass das Arzneimittel bedenklich ist, oder
- ▶ Importstopp, wenn ein identisches Produkt im Inland verfügbar ist.

Die Benachrichtigung der Patienten wäre über die Behörde, den Großhandel und die Apotheke zuletzt über die Datenspur nachvollziehbar, ohne dass datengeschützte Angaben zu Patient und Arzt zuvor an den Großhandel oder die Behörde weitergegeben wurden. Ausländische Chargenrückrufe, wichtige Mitteilungen und Warnhinweise können überwacht und nötigenfalls allen Fachkreisen bekannt gegeben werden.

Fazit



Die Erfahrung in den einzelnen Ländern zeigt, dass eine zeitnahe Versorgung notwendig und erhaltenswert ist. Instrumente zur Quantifizierung des „Unlicensed-Use“ und für Maßnahmen zur Risikoabwehr fehlen in Deutschland. Ein gangbarer Weg besteht in der Kombination (a) der deutschen und irischen Herangehensweise ohne Genehmigungspflicht und Wartezeiten mit der (b) zentralen Erfassung durch die Anzeigepflicht nach dem Vorbild der untersuchten Länder und (c) der Möglichkeit Rückrufs oder Stopps des Imports durch die zuständige Bundesbehörde bei Arzneimittelrisiken.

🔗 **Abb. 2** verbildlicht ein System zur zentralen Erfassung und Überwachung von Arzneimittelimporten. Der Patient konsultiert zunächst den Arzt (1) und erhält dort eine Verordnung (2), mit der er die Apotheke aufsucht (3). Die Apotheke beauftragt einen Großhandel mit der Verbringung des Arzneimittels ohne datengeschützte Angaben über den Patienten und behandelnden Arzt weiterzugeben (4). Für den Großhandel besteht gemäß britischem Muster eine Anzeigepflicht bei der zuständigen Bundesoberbehörde (Modell 1). Eine zeitliche Verzögerung bei der Versorgung des Patienten mit dem benötigten Arzneimittel wird vermieden. Das Importarzneimittel erreicht über den Großhandel und die Apotheke, die ihre übliche Dokumentationspflicht erfüllt, den Patienten auf dem gewohnten Wege (gestrichelt gepunktete Pfeile). Treten bei Anwendung des nicht zugelassenen Arzneimittels mehrfach unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, die nach fachlicher Bewertung des kausalen Zusammenhangs als Arzneimittelrisiko zu bewerten sind, bestehen begründete Sicherheits- oder Qualitätsbedenken oder existieren bei einem Import aus einem nicht-EU oder EWR-Staat hinsichtlich des Wirkstoffs und der Wirkstärke identische Fertigarzneimittel in der EU/im EWR, so kann die Behörde Einspruch gegen den Import erheben. Erreichen die Behörde Chargenrückrufe, Wichtige Mitteilungen oder Warnhinweise der Unternehmen aus dem Ausland, kann sie die Vertriebskette informieren (gelbe Pfeile).

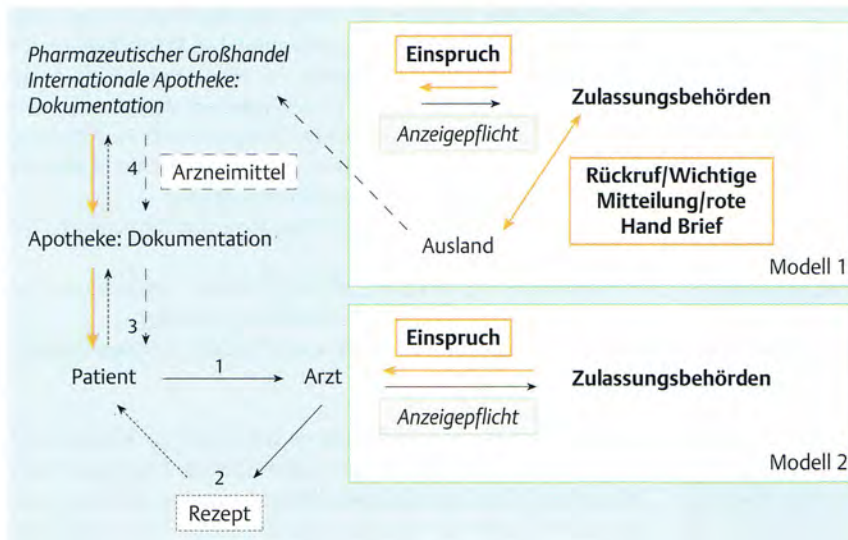


Abb. 2 Modell zur Sicherstellung der Pharmakovigilanz beim „Unlicensed-Use“.

Alternativ (Modell 2) könnte der Arzt bzw. Apotheker den Import wie in Frankreich oder Österreich direkt bei der Behörde anzeigen. Die jeweils vorgeschalteten Stationen in der Vertriebskette sind in diesem Modell bei Einspruch der Behörde nicht informiert und arztbezogene Angaben werden übermittelt.

Die Mechanismen formen ein System, dass die Arzneimittelinformation und eine sicherere Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel verbessert und die Produktsicherheit optimiert.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Wichtige Mechanismen der Arzneimittelsicherheit sind bei Importarzneimitteln nicht lückenlos gewährleistet.
- ▶ Die Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel ist risikobehaftet.
- ▶ Ausländische Chargenrückrufe, Wichtige Mitteilungen oder Warnhinweise erreichen die Fachkreise nicht regelmäßig und umfangreich.
- ▶ Verfahren aus dem Ausland können herangezogen werden.
- ▶ Die Anzeige des Imports durch den Großhändler bei der Bundesbehörde, die die Maßnahmen zur Risikoabwehr sodann koordiniert, könnte eine Lösung sein.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Danksagungen: Die Arbeit wurde durch das Projekt „Vergleichende Untersuchung des Off-label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“ finanziert durch das Bundesministerium für Gesundheit ermöglicht.

Die Autoren danken Frau Katharina Schirawski (Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut) für die sorgfältige redaktionelle Überarbeitung des Textes.

Frau Plate dankt der Deutschen Gesellschaft für Regulatorische Angelegenheiten für ihr Stipendium.

Literatur

- 1 Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos F. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2003; 17: 125–131
- 2 Kloesel A, Cyran W. Kommentar zu §73 AMG. In: Feiden K, Pabel HJ (Hrsg). *Arzneimittelrecht – CD*. 3rd ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2005
- 3 Krüßen H, Puteanus U, Stapel U, Thielmann HU. Arzneimittelimporte gemäß §73 Abs. 3 AMG. *Deutsch Apo Ztg* 2005; 29: 56–
- 4 NN. Formiviren außer Handel. *Pharm Ztg* 2002; 34: 3735–
- 5 O'Donell CPF, Stone RJ, Morley MJ. Unlicensed and Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2002; 110: 52
- 6 Pressemitteilung des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 28. Juni 2005.12/05 Insulin vom Schwein aus dem europäischen Ausland zu beziehen. http://www.bfarm.de/clin_030/nn_1201360/DE/BfArM/Presse/mitteil2005/pm12-2005.html Abrufdatum 31.10.2008
- 7 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Outside the Hospital. *Pediatrics* 2003; 111: 291–295
- 8 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002; 324: 1312–1313
- 9 Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002; 324: 1312–1313
- 10 Schriftliche Auskunft der MHRA am 25.01.2008 REF: FOI 08/030
- 11 Thomson editor. Import/Export (UK). In: IDRAC® Database, 2006