

// Projekt PSUR Repository – zentrale Erfassung aller periodischen Unbedenklichkeitsberichte zu Wirkstoffen //

U. DRECHSEL-BÄUERLE
(PEI)

Pharmazeutische Unternehmer sind verpflichtet, nach der Zulassung von Arzneimitteln in festgelegten Zeitabständen aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs, Periodic Safety Update Reports) zu erstellen und bei den Zulassungsbehörden in Europa zur Bewertung einzureichen.¹ Die Europäische Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) hat gemäß der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung ein zentrales elektronisches Archivierungssystem (PSUR Repository)² für PSURs und deren Bewertungen eingerichtet. Das System wird derzeit im Rahmen anstehender PSUR-Verfahren durch die Anwender getestet.

HINTERGRUND

Mit der Zulassung von Arzneimitteln hört die Nutzen-Risiko-Bewertung der Arzneimittel nicht auf. Eine wichtige Säule der Sicherheitsbewertung von Arzneimitteln sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, sogenannte PSURs. Zulassungsinhaber sind verpflichtet, weltweit gesammelte Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen sowie neue Studiendaten und Publikationen auszuwerten und zu prüfen, ob diese einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben könnten. Voraussetzung für eine europaweit harmonisierte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach der Marktzulassung ist ein zentrales Datenbanksystem zur Archivierung der PSURs und der zugehörigen Dokumente (Bewertungsberichte, Beschlüsse der Expertengremien etc.).

Im Rahmen der neuen europäischen Pharmakovigilanzgesetzgebung (Artikel 25a der Verordnung [EG] Nr. 726/2004) wurde die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zur Einführung dieses zentralen elektronischen Datenbanksystems für PSURs (PSUR Repository) verpflichtet.

Für die Umsetzung des EU-Projekts wurde eine Beratergruppe (PSUR Repository Advisory Group = PRAG) gebildet, die sich aus Vertretern der EMA, nationalen Zulassungsbehörden und einigen Zulassungsinhabern zusammensetzt. Im März 2014 hat die Gruppe begonnen, die Voraussetzungen und erforderlichen Funktionalitäten für das PSUR Repository zu erarbeiten. Ziel war es, für alle Beteiligten eine einfach funktionierende Oberfläche und reibungslose Nutzung der Datenbank im täglichen Geschäftsbetrieb zu gewährleisten.

Neben der Schaffung der technischen Voraussetzungen im Einklang mit den Strukturen der einzelnen nationalen Zulassungsbehörden bestand die wesentliche Herausforderung darin, die mit dem Inkrafttreten der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung im Jahr 2012 gesetzlich neu festgelegten PSUR-Bewertungsverfahren³ und deren komplexe, prozedurale Abläufe im PSUR Repository abzubilden.

GEMEINSAME BEWERTUNG VON WIRKSTOFFBEZOGENEN INFORMATIONEN

Die neue Pharmakovigilanzgesetzgebung sieht vor, dass alle PSURs von Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder die gleiche Kombination von Wirkstoffen enthalten und in mehr als einem Mitgliedstaat der EU zugelassen sind, gemeinsam in einem einzigen Bewertungsbericht (PSUSA, PSUR Single Assessment) bewertet werden sollen. Hierfür wurden die Berichtszeiträume und Einreichungstermine für alle Arzneimittel in der jeweiligen Wirkstoffgruppe harmonisiert. Zu welchen Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen mit welchen Zeitvorgaben PSUSA-Verfahren durchgeführt werden, ist in der EURD-Liste

(List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports) dargestellt.⁴

In einem PSUSA-Verfahren sind wirkstoffbezogene Sicherheitsberichte von zentral zugelassenen Arzneimitteln, von Arzneimitteln, die im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dezentral zugelassen wurden, sowie von national zugelassenen Arzneimitteln Gegenstand der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Bisher war nur die Koordination der PSURs von zentral zugelassenen Arzneimitteln bei der EMA angesiedelt. Die Bewertungsberichte übernahmen dabei die Mitgliedstaaten, die bei der Zulassung die Berichterstattung (Rapportage) übernommen hatten. Jetzt werden die Rapporteurs für die Bewertung von PSURs zu den verschiedenen Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen nach definierten Kriterien festgelegt. Das PSUSA-Verfahren wurde seit 2012 schrittweise eingeführt. Die EMA koordiniert das PSUSA und stellt sicher, dass bis zur Freischaltung des PSUR Repository alle beteiligten Zulassungsinhaber die PSURs bei den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten einreichen.

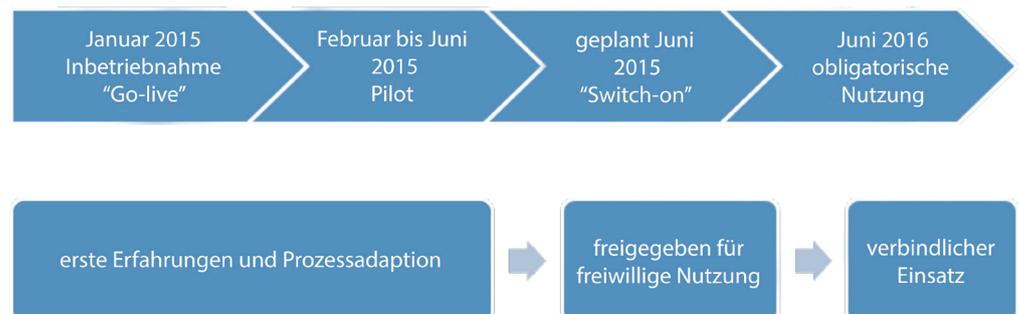
Das PSUR Repository wird für Zulassungsinhaber eine sichere elektronische Einreichung von PSURs ermöglichen. Es wird außerdem als gemeinsame elektronische Archivierung für PSURs, PSUR-Bewertungsberichte, Kommentare und abschließende Ergebnisse dienen, auf die neben der EMA auch die nationalen Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedstaaten und die Europäische Kommission Zugriff haben.

Nach Fertigstellung des PSUR Repository können Zulassungsinhaber die PSURs und/oder zusätzliche Informationen so hochladen, dass sie im PSUR Repository einem vordefinierten Ablageordner zugeordnet werden, der für ein spezifisches PSUSA reserviert ist. Von dort werden die PSURs von Mitarbeitern der nationalen Behörden heruntergeladen und wissenschaftlich bewertet. Benannte Berichtersteller erstellen die Bewertungsberichte und laden diese wiederum in den spezifischen PSUSA-Ablageordner. Kommentare von Mitgliedstaaten sowie Empfehlungen des PRAC (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) und Stellungnahmen von CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA) und CMDh (Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, MRP, und Dezentrale Verfahren, DCP) werden ebenfalls dort archiviert. Nach jeder Bewegung erhalten die Beteiligten eine Benachrichtigung per E-Mail (sogenannte Notification).

Alle PSURs sollen nach der vollständigen Fertigstellung des Repository nur noch an die EMA geschickt werden. Dies wird spätestens ab Juni 2016 verpflichtend sein. Alle Zulassungsbehörden können dann auf diese Einreichungen zugreifen, sie in ihre eigenen Systeme laden und weiter bearbeiten. Der Zugang wird über eine einfach bedienbare Benutzeroberfläche ermöglicht.

Es ist geplant, dass die Behörden die PSUR-Dokumente automatisiert herunterladen können, um den administrativen Aufwand zu minimieren. Diese Anwendung wird derzeit noch spezifiziert.

Abbildung:
PSUR Repository: Zeitschiene für die Implementierung eines europaweit verfügbaren Datenbanksystems für die harmonisierte periodische Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln nach der Zulassung



Im Herbst 2014 wurde eine Benutzerakzeptanzprüfung durchgeführt, bei der bisher unbeteiligte Behördenvertreter sowie Vertreter der Pharmaindustrie aufgerufen waren, eine erste Version des Repository hinsichtlich Funktionalität und Praktikabilität zu testen und ein detailliertes Feedback an die EMA zu geben. Die daraus resultierenden Anregungen wurden aufgegriffen und Umsetzungsmöglichkeiten geprüft.

PROBELAUF GESTARTET

Das PSUR Repository wurde im Januar 2015 in Betrieb genommen. In einer Pilotphase, die voraussichtlich bis Juni 2015 dauern wird, werden bei 19 ausgewählten Verfahren, bei denen Zulassungsinhaber und PRAC-Rapporteure zur Mitarbeit eingeladen wurden, erste Erfahrungen mit dem System gesammelt und Arbeitsvorgänge angepasst. Vorbereitend wurden Einführungen für die teilnehmenden Behörden und pharmazeutischen Unternehmer angeboten. Weitere Schulungen sollen zukünftig für alle Repository-Nutzer angeboten und die Informations- und Schulungsunterlagen auf den EMA-Internetseiten⁵ zur Verfügung gestellt werden.

FAZIT

Im Rahmen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung wird ein zentrales europäisches Datenbanksystem für die periodischen Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) und deren Bewertungsdokumente eingerichtet. Dies macht es möglich, mit geringem administrativem Aufwand alle PSURs, Bewertungsberichte und Kommentare zu Arzneimitteln, die denselben Wirkstoff oder die gleiche Kombination von Wirkstoffen besitzen, zentral elektronisch zu archivieren und verfügbar zu machen. Die Vorteile sind, dass die Einreichung von PSURs für die Zulassungsinhaber vereinfacht und sicherer wird und dass die EU-Zulassungsbehörden einen schnellen und direkten Zugriff auf die relevanten Sicherheitsdaten und damit verbundene Bewertungsdokumente haben. Noch befindet sich das PSUR Repository in der Pilotphase. Eine PSUR-Einreichung über das PSUR Repository nach der offiziellen Freischaltung, die im Juni 2015 stattfinden soll, wird empfohlen. Voraussichtlich ab Juni 2016 wird die PSUR-Einreichung und Archivierung der Bewertungsdokumente über das Repository verpflichtend für alle Beteiligten sein. Damit wird die europaweit harmonisierte Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von wirkstoffgleichen Arzneimitteln nach der Marktzulassung erleichtert.

REFERENZEN

1. AMG, § 63d – Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
2. http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000041.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7d
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001616.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
5. http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html