

# PSUR repozitár a PSUSA

Tatiana Magálová, Jana Nováková  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Bratislava

Tematický kurz SARAP: farmakovigilancia,  
Bratislava, 05.06.2015

# Obsah prezentácie

- PSUR, EURD zoznam
  - stručná rekapitulácia
- PSUR repository/repozitár
  - centrálné úložisko pre PSURy, PSUSA, predbežná a záverečné správy a ďalšie súvisiace dokumenty
- PSUSA
  - PSUR Single Assessment

# Hlavná úloha PSUR

- Vykonať komplexnú a kritickú analýzu pomeru rizík a prínosov lieku/liečiva a zhodnotiť ju v predložennom PSUR
- Nové informácie za sledované obdobie musia byť dané do kontextu s kumulatívnymi informáciami týkajúcimi sa rizík a prínosov
- Návrh opatrení

# Legislatívny rámec

- **Zákon č. 362/2011 Z.** z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov, § 68 c
- **Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady(EC) č. 726/2004**
- **Smernica 2001/83/EC, článok 107b – g**
- **Vykonávacie nariadenie Komisie (EÚ) č. 520/2012**
- **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII**
- **Guideline ICH-E2C(R2).**

# EURD zoznam

- Zoznam liečiv vrátane ich kombinácií, pre ktoré je záväzné predkladanie PSUR
- Liečivá sú uvedené v abecednom poradí
- Dátum uverejnenia - všetky zmeny v EURD zozname vstupujú do platnosti 6 mesiacov po jeho uverejnení
- EURD zoznam je priebežne aktualizovaný každý mesiac

# EURD list - obsah

- EURD zoznam obsahuje
  - EU reference date- dátum prvej registrácie v EÚ
  - Frekvenciu predkladania PSURs
  - DLP (data lock point) nasledujúceho PSURu
  - Dátum predloženia PSUR
  - Povinnosť generík predkladať PSUR
  - PSUSA procedurálne číslo

# Predkladanie PSUR a povinnosti MAH

- Podľa aktuálneho EURD zoznamu
- Liečivo neuvedené v EURD zozname - postup podľa zákona nasledovne:

- Každých 6 mesiacov do uvedenia lieku na trh

Po uvedení lieku na trh:

- V prvých dvoch rokoch každých 6 mesiacov
  - Raz ročne v nasledujúcich 2 rokoch
  - Ďalej každé tri roky
- Povinnosť predkladania PSUR aj pre nemarketované lieky

# Predkladanie PSUR

- **Generiká**, lieky osvedčené v praxi dlhodobým používaním (žiadosti odkazované na vedeckú literatúru - well established used medicinal products), **homeopatické a tradičné rastlinné lieky**, ktorých účinné látky nie sú uvedené v EURD liste

**oslobodené od predkladania PSUR, ak:**

- túto povinnosť nemajú uloženú v podmienkach registrácie,
- nebol držiteľ požiadaný predložiť PSUR príslušnou regulačnou autoritou.



# PSUR Repozitár

- Článok 25a nariadenia 726/2004 vyžaduje, aby Európska lieková agentúra (v spolupráci s EC a MSs) vytvorila a udržiavala repozitár pre PSURs a príslušné hodnotiace správy.
- V súlade s právnymi požiadavkami stanovenými v nariadení 726/2004, smernice 2001/83/EC a vykonávacieho nariadenia Európskej Komisie 520/2012, PSUR repozitár musí adekvátne podporovať nasledujúce procesy:
  - a) **Elektronické predkladanie** PSURs a ich hodnotiacich správ, aby boli dostupné pre EMA
  - b) **Uchovávanie a vyhľadávanie** PSURs a hodnotiacich správ registrovanými používateľmi Národných liekových agentúr, Európskej liekovej agentúry, Európskej komisie, členmi PRAC, CHMP a CMDh
  - c) **Posúdenie** poskytnutím prístupu, dotazov a sťahovaním PSURs a PSUR hodnotiacich správ registrovanými používateľmi Národných liekových agentúr, Európskej liekovej agentúry, Európskej komisie, členom PRAC, CHMP a CMDh
- Podľa článku 107b, paragrafu 1 a článku 28(2) nariadenia 726/2004, všetky PSURy a k nim relevantné dokumenty majú byť predkladané elektronicky

# PSUR Repozitár projekt

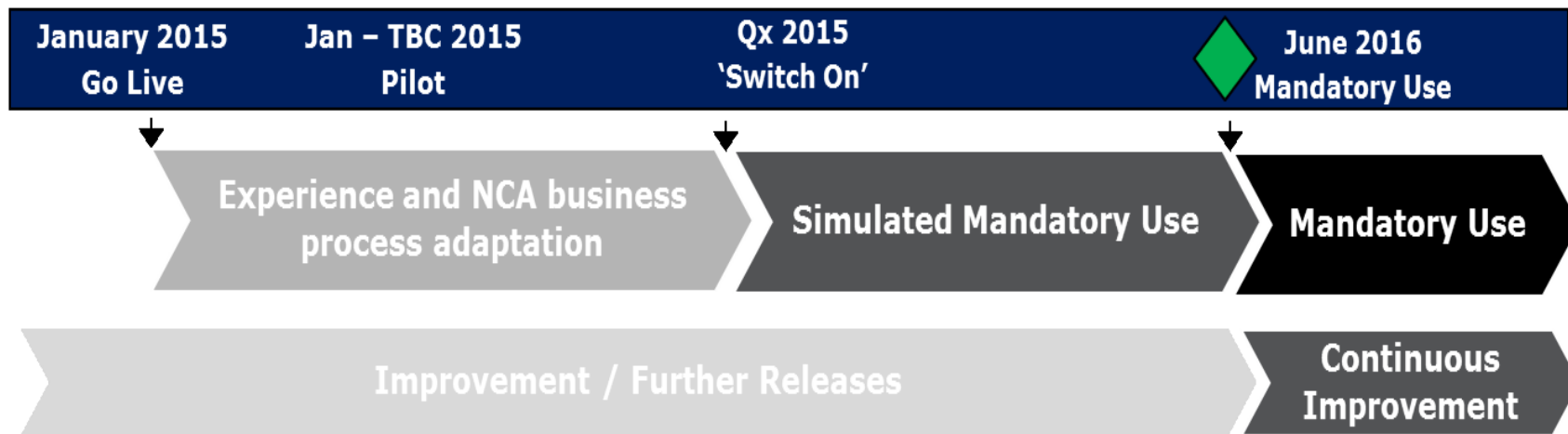
- EMA v spolupráci s národnými autoritami a zástupcami farmaceutických spoločností definovala požiadavky systému
- V novembri 2014 prebehlo prvé testovanie používateľského prostredia
- Zlepšovanie používateľských požiadaviek stále prebieha
- Zlepšená využiteľnosť tak, ako bola odsúhlasená v spolupráci s Národnými autoritami bude aplikovaná v budúcich verziách
- Prebieha nezávislý audit systému

# Benefity PSUR Repozitáru

- Centrálne miesto predkladania PSURs
  - jednotné, bezpečné, elektronické predkladanie PSURs, ktoré poskytuje efektívnejší prístup pre MSs a posudzovateľov
- Spoločné úložisko
  - poskytuje spoločné miesto pre ukladanie PSURs, ich hodnotiacich správ, dokumentov, potrebných pre vyhodnotenie a záverečné správy
- Zjednodušenie predkladania PSURs
- PSUR konsolidácia
  - repozitár zahŕňa všetky PSURy – so spoločným hodnotením ale aj PSURy, ktoré nie sú súčasťou spoločného hodnotenia
- Zlepšené možnosti a efektívne využívanie zdrojov
  - vylepšená verzia súčasnej eSubmission Gateway
  - štandardizovaný názov súboru je nahradený xml súborom
  - zavádzanie efektívnejších a účinnejších postupov
  - relokácia zdrojov

# Fázy implementácie PSUR Repozitáru

- Go-live (Január 2015)
- Pilot (26 Január 2015- Máj 2015)
- Switch-on (od odsúhlaseného dátumu - po mandatory use jún 2016)



# Fázy implementácie PSUR Repozitáru

## **Pilot**

- Repozitár a doteraz zaužívané procesy predkladania fungujú paralelne
- Získanie skúseností, adaptácia a zlepšovanie procesov

## **Switch-on**

- Simulácia povinného používania PSUR repozitára
- Povinná pre všetky CAPs

## **Mandatory use**

- 12 mesiacov po oznámení EMA MB v júni 2015
- Koniec predkladania PSUR národným autoritám

# Prechodné obdobie do plnej funkčnosti PSUR Repository

- Do vytvorenia EMA PSUR Repository - MAHs posielajú PSUR do všetkých štátov, v ktorých je daný liek registrovaný
- SK - nutné zasielať PSUR vo formáte eCTD, nie je možné zaslať PSUR e-mailom
- Pokiaľ u danej účinnej látky prebieha PSUSA - PSUR musí byť zaslaný aj do EMA
- **Povinné zasielanie do repozitáru - 12 mesiacov po ohlásení jeho existencie - Jún 2016**

# Pravidlá predkladania PSURs pred mandatory use

- Žiadne zmeny v aktuálnych požiadavkách na predkladanie PSURs národným autoritám
- Predkladanie do PSUR repozitára sa odporúča pre všetky PSURs (aj pre tie, ktoré nie sú zahrnuté v pilotnej fáze)

## CAPs

- Predkladanie do EMA- prostredníctvom e Submission Gateway/ Web client – xml delivery file vytvorený v používateľskom prostredí PSUR Repozitáru
- Krajiny, ktoré ešte nepoužívajú spoločný repozitár - sledovať inštrukcie v dokumente [CAP Dossier Requirements](#)

# Pravidlá predkladania PSUR pred mandatory use

## Zmiešané CAP/NAP PSUSA procedúry

- Všetkým členským štátom, kde je liek registrovaný  
[www.hma.eu](http://www.hma.eu) – CMDh Guideline - Requirements for submissions for Periodic Safety Update Reports (PSUR) for MRP, DCP and National Products (NAPs)
- PRAC Raportérovi
- Predkladanie do EMA- prostredníctvom eSubmission Gateway/  
Web client – xml delivery file vytvorený v používateľskom prostredí PSUR Repozitáru



# Pravidlá predkladania PSURs pred mandatory use

## NAPs

### NAP/NAP PSUSA procedúry

- Všetkým členským štátom, kde je liek registrovaný

[www.hma.eu](http://www.hma.eu) – CMDh Guideline - Requirements for submissions for Periodic Safety Update Reports (PSUR) for MRP, DCP and National Products (NAPs)

- Vedúcemu členskému štátu (aj keď tam nie je daný liek registrovaný)
- Predkladanie do EMA- prostredníctvom e Submission Gateway/ Web client – xml delivery file vytvorený v používateľskom prostredí PSUR Repozitáru

# PSUSA- jednotné hodnotenie PSUR

- Jedno spoločné hodnotenie pre celú EÚ
- Účinná látka alebo kombinácia účinných látok uvedená v EURD liste
- Lieky, registrované vo viac ako v jednom členskom štáte
- Jeden alebo viacero držiteľov

## Cieľ

- Ochrana verejného zdravia, zabránenie duplicitného hodnotenia a dosiahnutie medzinárodnej harmonizácie.

# PSUSA - jednotné hodnotenie PSUR

## Výsledok

- Jedna hodnotiaca správa zdieľaná a platná medzi všetkými držiteľmi rozhodnutia o registrácii a všetkými kompetentnými autoritami
- Prerokovaná na PRACu
- Po rozhodnutí CHMP/CMDh/EK sú závery právne záväzné

# PSUSA pre CAPs

PSUSA je v kompetencii PRACu

- Júl 2012 pre CAPs
- Apríl 2013 pre CAPs+NAPs (MRP, DCP)
- Raportér menovaný PRACom

# PSUSA pre NAPs

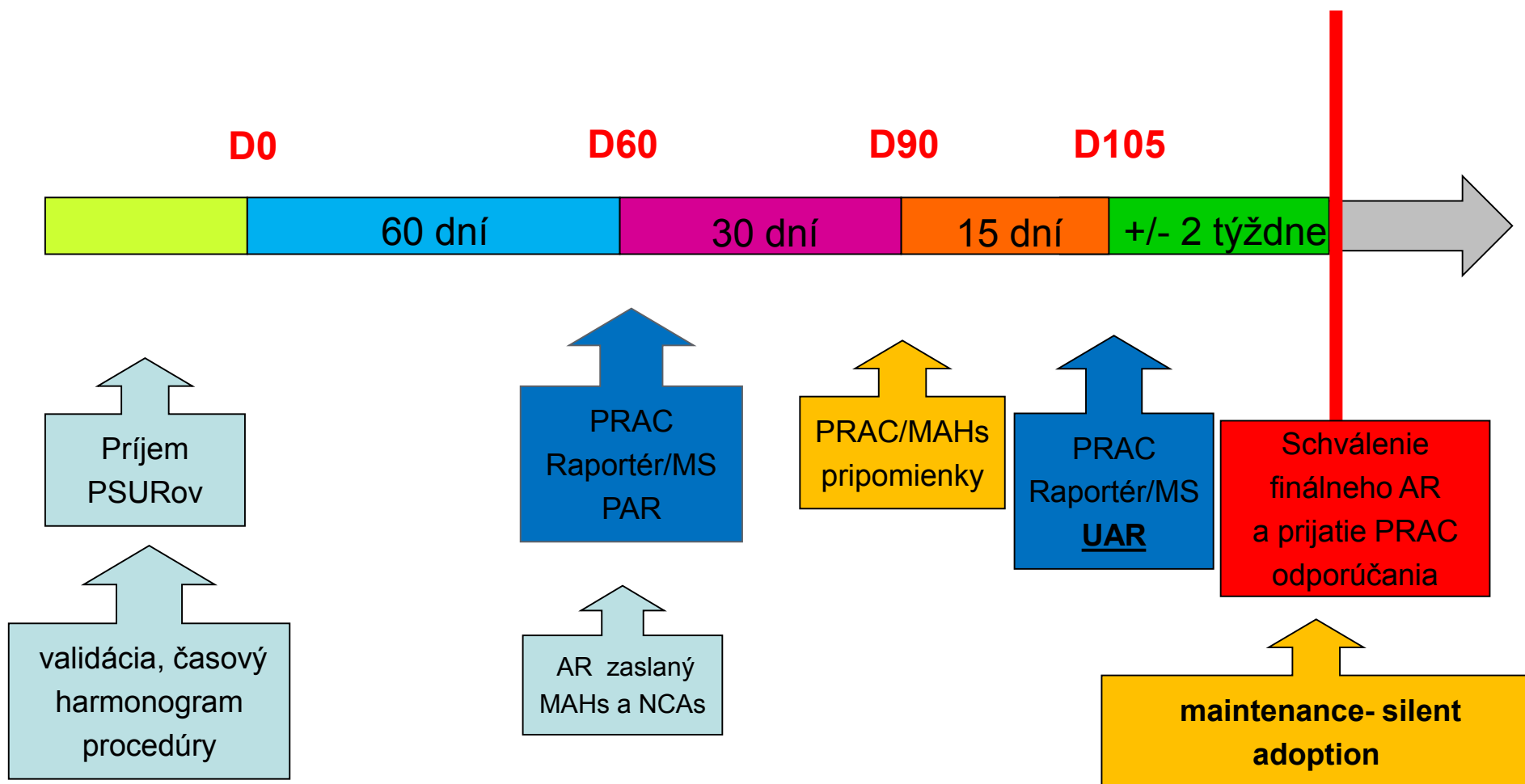
## Nové!!!

- EU single assessment aj pre čisto NAPs
- Koniec prechodného obdobia PSUR WS
- Prvé procedúry spustené v januári 2015, pre účinné látky s DLP po 31.08.014
- Vedúci členský štát menovaný CMDh
- „purely national“ lieky (registrácia iba v 1 štáte)
  - účinná látka je v EURD zozname - súčasť PSUSA
  - účinná látka nie je uvedená v EURD zozname - hodnotí dotyčný štát, kde je liek registrovaný

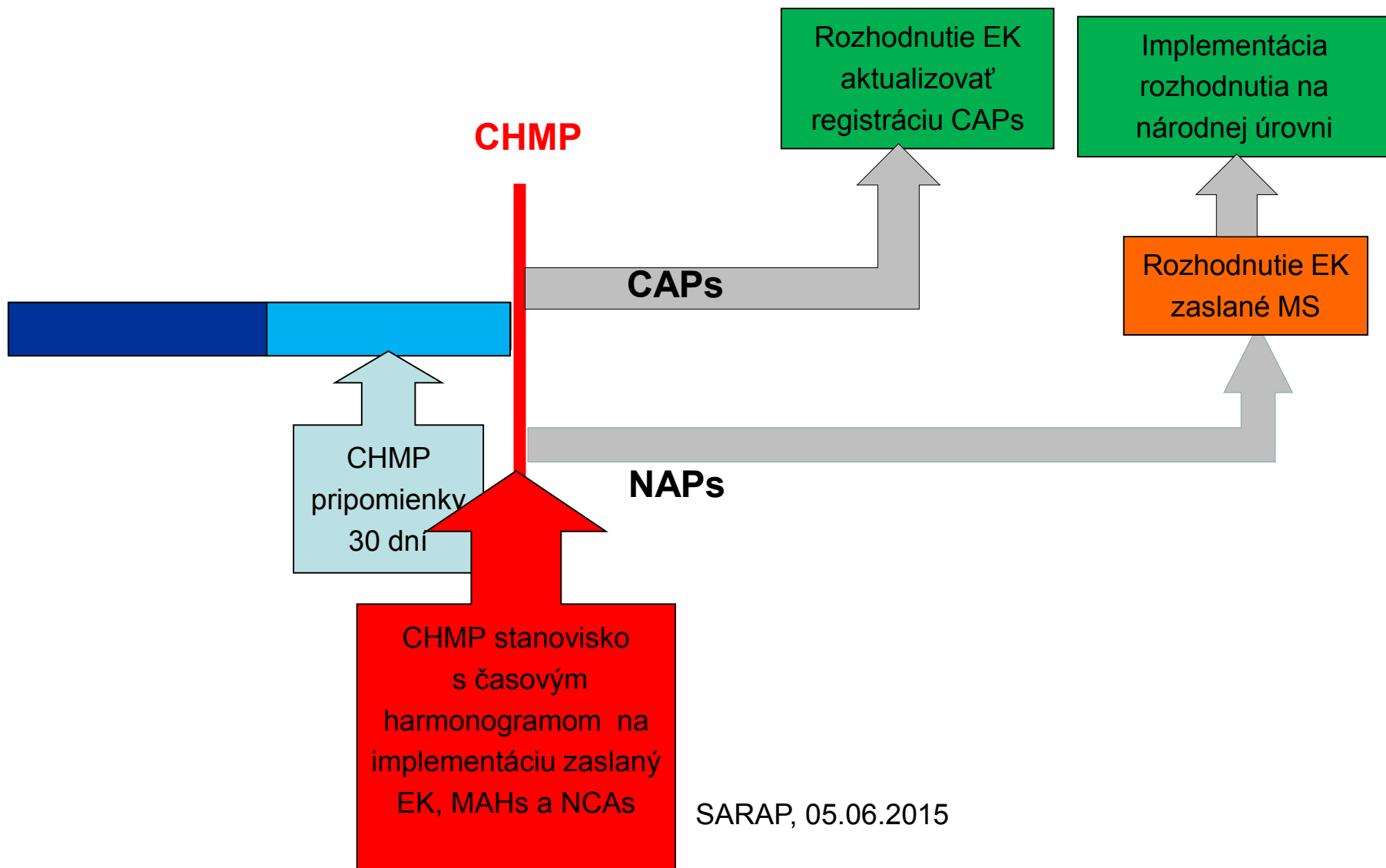
# PSUSA - jednotné hodnotenie PSUR

- V prípade regulačných zmien spoluúčasť:
  - CHMP pre CAPs, CAPs+NAPs
  - CMDh pre NAPs
- Kroky a časový harmonogram definovaný v legislatíve
- Nutné rozhodnutie EK pri zmene, pozastavení alebo zrušení registrácie
- Výsledok procedúry je právne záväzný

## PSUR procedúra: prvá fáza - do odporúčania PRAC

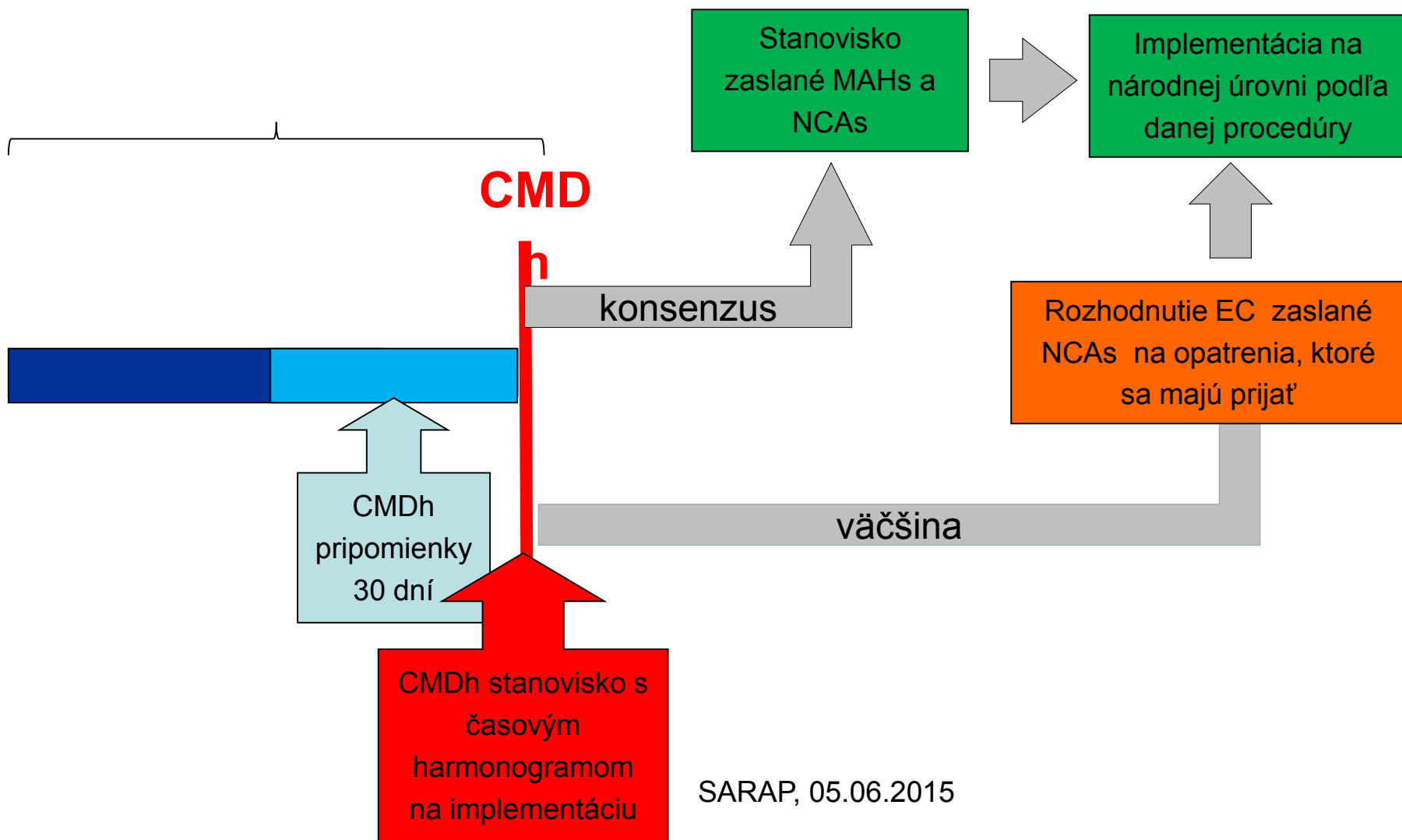


## PSUR procedúra: druhá fáza (minimálne 1 CAP)





## PSUR procedúra: druhá fáza (čisto NAP)



# PSUSA - jednotné hodnotenie PSUR

## VÝZVY

- Veľké množstvo PSURs - jedna hodnotiaca správa
- Monokomponenté, fixné kombinácie, generiká, biosimilars...
- Fixný časový harmonogram bez clock-stop stanovený v legislatíve
- 15 dní na prípravu updated AR
- rozdielna kvalita PSUR
- Oral explanation na plenárnom zasadnutí PRACu v prípade zmien, pozastavenia, zrušenia registrácie alebo ak sa nedosiahne konsenzus

# Dôležité linky

- GVP modul VII

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c)

- PSUR repository

[http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur\\_repository.html](http://esubmission.ema.europa.eu/psur/psur_repository.html)

- PSUR Q&A

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000041.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000041.jsp)