

Directorate General
for Health and Consumers
Unit SANCO/D/5
PC/12/05
BE-1049 Bruxelles

Per E-Mail vorab an
[SANCO-FEES-
PHARMACOVIGILANCE@ec.europa.eu](mailto:SANCO-FEES-PHARMACOVIGILANCE@ec.europa.eu)

Ansprechpartner/in (BfArM): Prof. Kütting
Telefon/Phone: 0049-(0)228-207-3311
Fax: 0049-(0)228-207-4636

Unser Zeichen: 7-2012-06/00020
Ihr Zeichen:

PC/12/05-Public Consultation on
Pharmacovigilance Fees

PC/12/05-Public Consultation on Pharmacovigilance Fees; dated 18 June 2012

Comments from national competent authorities in Germany (BfArM, PEI) on concept paper „Introduction of fees to be charged by the EMA for pharmacovigilance“

Zu dem o.g. Konzeptpapier kommentieren wir im Folgenden aus gebührenrechtlicher Sicht sowie in Bezug auf Pharmakovigilanztätigkeiten, für die spezielle Gebühren erhoben werden sollen (Periodische Sicherheitsberichte (PSURs)). Weiterhin ergänzen wir einen Kommentar zu den Risikomanagementplänen (RMPs) und zu der vorgesehenen *Pharmacovigilance service fee*.

Gebührenrechtliche Sicht

1. Die Einführung neuer, kostendeckender Gebührentatbestände auf europäischer Ebene im Bereich der Pharmakovigilanz ist grundsätzlich sinnvoll und wird von hier aus unterstützt. Die bisherige kostenmäßige Erfassung des Bearbeitungsaufwandes über die *annual fee* ist unzureichend.

2. Von grundsätzlicher Bedeutung ist die künftige Gebührenaufteilung zwischen der EMA und den nationalen Zulassungsbehörden (NCAs) hinsichtlich der neuen Pharmakovigilanzgebühren. Das Konzeptpapier sagt darüber nichts aus, ebenso wenig die

(aktualisierten) Verfahrensregeln der EMA *Rules for the implementation of Council Regulation (EC) No 297/95 on fees payable to the European Medicines Agency and other measures – dort Annex V [Scale of fees to be paid by the European Medicines Agency to national competent authorities]* Stand: 6. August 2012). Diesem Punkt kommt besondere Relevanz zu, weil die einzelnen Gebührentatbestände (PSUR-Bewertungen, PASS- Bewertungen und Bewertungen von Pharmacovigilance Referrals) von der EMA unabhängig davon erhoben werden, ob den Produkten ein zentrales, dezentrales / MR- oder nationales Zulassungsverfahren zugrunde liegt. Mittelfristig wird die sich ändernde Einreichungspraxis hinsichtlich der periodischen Sicherheitsberichte das Gebührevolumen auf der Basis des nationalen Gebührenrechts spürbar reduzieren. Hier muss es eine entsprechende Kompensation durch eine dem konkreten Bewertungsaufwand angemessene Beteiligung des BfArM sowie des PEI am EMA-Gebührenaufkommen geben. Maßgeblich ist hierbei – entsprechend der Gebührenerhebung im nationalen Verfahren – der Grundsatz der Kostendeckung, ungeachtet der Tatsache, dass die Gebühren in ihrer Höhe für kleine und mittelständische Unternehmen keine prohibitive Wirkung entfalten sollen.

3. Die Gebührenermäßigungen orientieren sich nicht am Bearbeitungsaufwand, sondern an wirtschaftspolitischen Aspekten (Förderung kleiner und mittelständischer Unternehmen gemäß SME Regulation (EC) No. 2049/2005). Es erscheint überlegenswert, die Höhe des an die NCA abzuführenden Gebührenanteils abgekoppelt von einer möglichen Gebührenermäßigung zu gewähren, da sich der Bewertungsaufwand für die NCAs nicht ändert.

4. Darüber hinaus sollte in dem Konzeptpapier deutlich werden, in welcher Weise der bei einigen Gebührentatbeständen vorgegebene Gebührenrahmen (z.B. Assessment of Pharmacovigilance Referrals: 80.300 € bis 267.400 €) konkret ausgefüllt wird. Hierfür werden in aller Regel Aufwandskalkulationen (costs per hour) bei den NCAs und bei der EMA erforderlich sein.

Periodische Sicherheitsberichte

1. Es wird angeregt, dass die CMS oder OMS, die PSURs inhaltlich kommentieren und damit zur wissenschaftlichen Bewertung und deren Qualität beitragen, ebenso wie die Raporteurs/RMS einen adäquaten Kostenanteil erhalten. Dies könnte darüber hinaus auch die Mitarbeit stimulieren.

2. Gerechtfertigt wird die Höhe der PSUR-Bewertungsgebühr mit einer Analogie zu type II variations (diese würden 80.300 Euro kosten). Die Beurteilung eines PSURs ist in der Regel

aber anspruchsvoller als die Beurteilung einer type II variation. So erfolgt die eigentliche inhaltliche Arbeit im Rahmen der PSUR-Bewertung und mündet dann möglicherweise in eine type II variation. Diese type II variation ist dann aber nur die verfahrenstechnische Exekution der vorherigen inhaltlichen Arbeit. Darüber hinaus wird die PSUR-Bewertung zukünftig deutlich umfangreicher als eine type II variation, da mehr Daten in die Beurteilung einfließen.

3. Eine Differenzierung der Gebühren findet nur in zwei Kategorien statt:

- a) 40.150 Euro, wenn das Arzneimittel weniger oder seit 2 Jahren zugelassen ist
- b) 80.300 Euro, wenn das Arzneimittel länger als 2 Jahre zugelassen ist.

Als Begründung für die höhere Gebühr für Arzneimittel, die länger als 2 Jahre zugelassen sind, wird angeführt, dass die zu bewertende Datenbasis größer ist. Der notwendige Bewertungsaufwand spiegelt aber oft eher wieder, ob es sich um ein „kritisches“ Arzneimittel bzw. einen kritischen Wirkstoff handelt oder nicht. Indikatoren dafür wären z.B. die Anzahl der zu bewertenden Signale, die Anzahl der Risikobewertungen in der PhVWP, Unbedenklichkeitsstudien, die durchgeführt wurden, etc. Ein weiterer Punkt ist, dass ggf. lt. EURD-Liste auch für Generika PSURs zu einem Wirkstoff eingereicht werden müssen und dass die dann zu bewertende Datenbasis groß werden kann (siehe auch unter 4.).

Weiterhin heißt es: „80.300€„is proposed for each assessment of a PSUR“ Hier ist „PSUR“ genannt und nicht Stoff-/Verfahren (z.B. single assessment zu einem Wirkstoff). In Verfahren, bei denen Unterlagen für Generika eingereicht werden müssen und bei denen die pUs nicht von der Möglichkeit des „Grouping“ Gebrauch machen, müsste *jeder* pU 80.300 Euro für *seinen* PSUR zahlen. Es erscheint fraglich, ob die Prüfung eines von sehr vielen Generika-PSURs bei einem großen Verfahren die Erhebung einer solchen Gebühr adäquat rechtfertigen kann.

Basierend auf diesen Überlegungen schlagen wir daher vor, dass

- a) im single assessment ein Gebührenrahmen pro Stoff/single assessment (und nicht pro PSUR) veranschlagt wird;
- b) die Höhe dieser Gebühr *post-hoc* je nach Aufwand aus einer vorher festgelegten Spanne ausgewählt und nicht *a priori* festgelegt wird.

Zu tragen wäre diese Gebühr gemeinsam von allen teilnehmenden pharmazeutischen Unternehmen.

4. Das „Grouping“ wird im Prinzip unterstützt. Unklar ist, warum die *administrative fee* nur an die EMA gehen soll. Das für die Bewertung zuständige Mitgliedsland hat ebenfalls einen erhöhten administrativen Aufwand.

In Bezug auf die Erstellung eines gemeinsamen PSURs durch mehrere pharmazeutische Unternehmer (wird hier begrüßt, da sich die Anzahl der PSURs dadurch reduzierte) sollte allerdings die rechtliche Grundlage durch die EMA dargelegt werden. Im GVP-Modul zu PSURs heißt es:

“VII.B.1. Objectives of the periodic update safety report (PSUR):

... The marketing authorisation holder should therefore re-evaluate the risk-benefit balance of its own medicinal products in populations exposed.”

Darüber hinaus könnte die Erstellung eines gemeinsamen PSURs durch mehrere pharmazeutische Unternehmer kompliziert werden (Patientenexposition, UAW-Meldungen, Studiendaten, ggf. vertrauliche Informationen).

Gebühren für Risikomanagementpläne

Die Bearbeitung von im Rahmen der Zulassung von centrally authorised products (CAPs) eingereichten Risikomanagementplänen (RMPs) ist mit der Zulassungsgebühr bereits abgedeckt. Hierzu müsste im vorliegenden Konzeptpapier der EMA allerdings präzisiert werden, welchen Anteil der PRAC-Rapporteur erhält.

Für Non-CAPs, deren RMPs ebenfalls im PRAC bewertet werden, tauchen keinerlei finanzielle Ausgleichszahlungen seitens der EMA an den PRAC-Rapporteur auf. Hierzu sollte eine Ergänzung erfolgen, sofern nicht durch die Erhöhung der nationalen Zulassungsgebühren eine Kompensation für diesen Aufwand stattfinden kann.

Änderungen des RMPs werden bisher teilweise zusammen mit dem PSUR zur Beurteilung eingereicht, ein formales und abrechnungsfähiges Verfahren für die Umsetzung sich eventuell ergebender Änderungen, wie z.B. Einreichung einer Variation, ist jedoch bisher durch die EMA nicht bestimmt worden.

Gebühren für die Bewertung solcher Änderungen des RMP im Verlauf des Lebenszyklus des Arzneimittels durch den PRAC-Rapporteur (sowohl für CAPs als auch für Non-CAPs) sind derzeit nicht im vorliegenden Konzeptpapier abgebildet, dies sollte nachgeholt werden.

Pharmacovigilance Service Fee

Die EMA möchte von jedem pharmazeutischem Unternehmer für jedes Arzneimittel (alle Zulassungsarten) eine jährliche Gebühr erheben, u.a. zur Pflege der Eudravigilance-Datenbank, des PSUR-repository, etc.

Offensichtlich soll diese Gebühr ausschließlich bei der EMA verbleiben. Dies ist u.E. nicht sachgerecht, da auch die Mitgliedsländer einen zusätzlichen Arbeitsaufwand haben. Sie müssen beispielsweise die in der Eudravigilance-Datenbank enthaltenen Signale bewerten. Auch hier muss ein kostendeckender Anteil der von der EMA erhobenen Gebühren bei den NCAs verbleiben.

Ferner gibt es Arzneimittel mit sehr geringen Umsatzzahlen aber einer großen Anzahl an zugelassenen Produkten, bei denen eine Annual Service Fee von 1000,-€ sehr wahrscheinlich zur Rückgabe der Zulassung führen würde (z.B. Testallergene). So besitzt z.B. ein einzelner Hersteller von Epikutantestallergenen 270 nationale Zulassungen in Deutschland bei einem Umsatz in der gesamten EU von ca. 2 Mio €. Die Aufrechterhaltung dieser Zulassungen wäre bei der vorliegenden Gebührensituation nicht mehr wirtschaftlich und würde erhebliche Folgen für die Allergiediagnostik nach sich ziehen.

Weitere Kommentare

Zu Fragen 1, 6, 7: Der Unterschied der Begrifflichkeiten „same active substance“ und „same combination of active substances“ sollte geklärt werden. Es stellt sich die Frage, ob die Definition der „same active substance“ rein qualitativ zu verstehen ist oder aber qualitativ und quantitativ. Der Begriff „same active substance“ sollte rein qualitativ zu verstehen sein, sodass beispielsweise alle Stärken eines Arzneimittels hierunter fallen.

Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident Paul-Ehrlich-Institut

Prof. Dr. W. Schwerdtfeger
Präsident Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte