

COMUNICAZIONE DELLA COMMISSIONE

Linee direttrici sulla forma e il contenuto delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e sul trasferimento delle qualifiche da uno sponsor all'altro

(2022/C 440/02)

INTRODUZIONE

Le presenti linee direttrici forniscono indicazioni supplementari sulle informazioni che gli sponsor devono fornire al momento della domanda di assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Esse riguardano sia la forma che il contenuto della domanda e dovrebbero essere seguite a meno che non vengano fornite valide ragioni per discostarsene.

Le linee direttrici dovrebbero essere lette congiuntamente alle informazioni e alle linee guida esistenti sulla forma delle domande, disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ⁽¹⁾. Le linee guida online dell'EMA illustrano in dettaglio le fasi che devono essere completate prima di presentare una domanda online tramite la piattaforma «IRIS» dell'EMA ⁽²⁾.

Ogni domanda di assegnazione della qualifica di medicinale orfano deve essere presentata all'EMA e deve contenere le informazioni specificate nelle presenti linee direttrici.

La sezione G delle linee direttrici fornisce indicazioni sul trasferimento della qualifica di un medicinale orfano a un altro sponsor e sulla modifica del nome o dell'indirizzo di uno sponsor.

La sezione H fornisce indicazioni sulla modifica dell'attuale qualifica di un medicinale orfano.

BASE GIURIDICA

L'articolo 5 del regolamento (CE) n. 141/2000 ⁽³⁾ concernente i medicinali orfani impone alla Commissione, in consultazione con gli Stati membri, l'EMA e le parti interessate, di redigere linee direttrici dettagliate riguardanti:

- i requisiti di forma e di contenuto delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano (articolo 5, paragrafo 3) e
- la forma e il contenuto delle domande di trasferimento della qualifica a un altro sponsor (articolo 5, paragrafo 11).

L'articolo 4 dello stesso regolamento stabilisce che uno dei compiti del comitato per i medicinali orfani (COMP) consiste nell'assistere la Commissione nell'elaborazione di linee direttrici dettagliate. Il regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000 ⁽⁴⁾, stabilisce le modalità di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e fa riferimento alle ulteriori linee direttrici redatte a norma dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000. La comunicazione della Commissione (2016/C 424/03), del 18 novembre 2016, ⁽⁵⁾ illustra le interpretazioni della Commissione su talune questioni relative all'applicazione delle disposizioni in materia di assegnazione della qualifica ed esclusiva di mercato.

DEFINIZIONI

Si applicano le definizioni di cui alla direttiva 2001/83/CE, al regolamento (CE) n. 141/2000 e al regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en>.

⁽²⁾ <https://iris.ema.europa.eu/>.

⁽³⁾ GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1.

⁽⁴⁾ GU L 103 del 28.4.2000, pag. 5.

⁽⁵⁾ GU C 424 del 16.11.2016, pag. 3.

Ai fini delle presenti linee direttrici si applicano le seguenti definizioni aggiuntive:

- a) affezione: qualsiasi deviazione dalla normale struttura o funzione del corpo, che si manifesta con una serie caratteristica di segni e sintomi (in genere una patologia specifica riconosciuta o una sindrome);
- b) affezione orfana: un'affezione come sopra definita che soddisfa i criteri di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000. Occorre inoltre precisare se il medicinale oggetto della domanda di assegnazione della qualifica è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia dell'affezione;
- c) indicazione terapeutica: l'indicazione o le indicazioni proposte per la futura autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base delle aspettative dello sponsor al momento della domanda di assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Qualsiasi indicazione terapeutica futura deve rientrare nell'ambito di applicazione dell'«affezione orfana» in questione. L'indicazione terapeutica rilasciata con l'autorizzazione all'immissione in commercio o l'indicazione estesa rilasciata successivamente dipenderà dall'esito di una valutazione dei dati relativi alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia presentati con la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Essa può differire dall'indicazione proposta al momento della domanda di assegnazione della qualifica di medicinale orfano.

TEMPISTICA DI PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE

Uno sponsor può chiedere che un prodotto sia qualificato come medicinale orfano in qualsiasi fase dello sviluppo del prodotto *prima* della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, se lo stesso sponsor ha già presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per lo stesso medicinale in uno Stato membro dell'UE ⁽⁶⁾ o a livello centrale attraverso l'EMA, il prodotto non è più ammissibile a essere qualificato per un'affezione orfana che include l'indicazione terapeutica proposta nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, anche se l'autorizzazione all'immissione in commercio non è ancora stata concessa.

Prima di presentare la domanda di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, gli sponsor sono vivamente incoraggiati a chiedere una riunione preliminare con l'EMA, a titolo gratuito, soprattutto se si tratta della loro prima domanda di assegnazione.

Al fine di sincronizzare la valutazione delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano con le riunioni del COMP, i termini per la presentazione delle domande sono stati fissati e pubblicati sul sito web dell'EMA.

Uno sponsor può richiedere la qualifica di medicinale orfano per un medicinale già approvato, a condizione che la domanda riguardi un'affezione orfana diversa dall'affezione menzionata nell'indicazione terapeutica approvata. Se il prodotto dispone già di un'autorizzazione all'immissione in commercio come medicinale non orfano, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta (con un nome di fantasia diverso), che riguardi solo l'affezione orfana.

Più sponsor possono richiedere la qualifica per lo stesso prodotto destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia della stessa affezione o di un'affezione diversa. Ogni sponsor deve compilare una domanda distinta.

LINGUA

La domanda completa dovrà essere redatta in inglese. Per i riferimenti bibliografici in altre lingue dovrà essere inclusa, ove possibile, una sintesi in inglese.

Al momento della presentazione della domanda dovranno inoltre essere fornite le seguenti informazioni in tutte le lingue ufficiali dell'UE, oltre all'islandese e al norvegese:

- il nome della sostanza attiva (denominazione comune internazionale (DCI), se disponibile, o denominazione comune);
- l'affezione orfana proposta.

⁽⁶⁾ Ogni riferimento all'UE andrebbe inteso come comprendente gli Stati membri dell'UE e l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.

INFORMAZIONI DA FORNIRE

La domanda dovrà essere firmata elettronicamente dallo sponsor, il quale dovrà indicare che la documentazione fornita è completa ed accurata. In generale, il documento scientifico fornito con la domanda (parti A-E) dovrà essere relativamente breve e conciso (massimo 30 pagine).

Se per uno stesso prodotto è richiesta la qualifica per più affezioni orfane, si dovranno presentare domande distinte per ciascuna affezione orfana. A tal fine, ciascuna diversa «diagnosi», «terapia» e «profilassi» per la stessa affezione è considerata come un'affezione orfana distinta e si dovranno presentare domande distinte per l'assegnazione della qualifica.

Ogni domanda di assegnazione della qualifica deve contenere riferimenti bibliografici completi, conformemente alle prescrizioni giuridiche e agli orientamenti procedurali pubblicati sul sito web dell'EMA.

I potenziali sponsor dovranno consultare gli orientamenti procedurali disponibili sul sito web pubblico dell'EMA e contattare l'EMA per qualsiasi domanda o chiarimento in sospeso.

INFORMAZIONI DA INCLUDERE NELLA DOMANDA

1. *Denominazione della sostanza o delle sostanze attive*

Prima della presentazione della domanda, ogni sostanza attiva dovrà essere registrata come termine controllato nel pertinente servizio di gestione dei dati relativi alle sostanze dell'EMA, utilizzando la sua denominazione comune internazionale (DCI) raccomandata e indicando, se del caso, la sua forma salina o di idrato. Qualora non esista una DCI raccomandata, si dovrà usare la denominazione della farmacopea europea o, qualora la sostanza non faccia parte della farmacopea, la denominazione comune abituale. In mancanza di una denominazione comune si dovrà usare la denominazione scientifica esatta. Per le sostanze prive di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni precisazione utile. Se la sostanza attiva ha un'origine biologica, si dovranno specificare le cellule o il sistema di espressione utilizzati.

Se il principio attivo è di origine vegetale, l'indicazione della sostanza attiva dovrà essere in linea con la nota orientativa sulla qualità dei medicinali di origine vegetale.

2. *Affezione orfana proposta*

Lo sponsor dovrà presentare informazioni dettagliate sull'affezione orfana proposta per la quale richiede la qualifica, specificando se il medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia dell'affezione. Va osservato che l'affezione orfana proposta può essere più ampia dell'indicazione terapeutica proposta (cfr. le definizioni di cui sopra).

Se per uno stesso prodotto è richiesta la qualifica per più di un'affezione orfana, si dovranno presentare domande distinte per ciascuna affezione orfana.

3. *Nome di fantasia, dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione*

Ove possibile, si dovranno fornire informazioni dettagliate sul nome di fantasia proposto, sul dosaggio (composizione quantitativa del principio attivo), sulla forma farmaceutica e sulla via di somministrazione del medicinale orfano. Per i prodotti che si trovano nelle prime fasi di sviluppo, ciò potrebbe non essere possibile.

4. **Sponsor / persona di contatto**

Il nome o la ragione sociale e l'indirizzo registrato dello sponsor devono essere forniti come termine controllato nel servizio di gestione dei dati relativi alle organizzazioni dell'EMA prima della presentazione della domanda. I richiedenti appartenenti allo stesso gruppo di imprese sono considerati come un unico sponsor.

Lo sponsor deve essere stabilito nell'UE e deve fornire la documentazione attestante il suo indirizzo permanente nell'UE.

Un'organizzazione di ricerca a contratto può essere lo sponsor di un medicinale orfano, a condizione che sia stabilita nell'UE, come previsto dal regolamento (CE) n. 141/2000.

Lo sponsor deve indicare una persona autorizzata a comunicare con l'EMA per suo conto durante la procedura di assegnazione della qualifica. Lo sponsor dovrà fornire i dati di contatto (numero di telefono nell'UE e indirizzo di posta elettronica) per eventuali domande da parte di pazienti, operatori sanitari o altre parti interessate dopo l'assegnazione della qualifica. Per queste interazioni successive all'assegnazione della qualifica, è consigliabile fornire un indirizzo e-mail aziendale non personalizzato/generale piuttosto che un indirizzo associato a una persona specifica.

INFORMAZIONI DA INCLUDERE NELLA PARTE SCIENTIFICA DELLA DOMANDA

Ogni domanda deve contenere un elenco delle abbreviazioni. Dovrà essere inclusa una rassegna della letteratura scientifica pertinente, corroborata e corredata con rimandi ai riferimenti pubblicati. Dovranno essere fornite le seguenti informazioni:

A. Descrizione dell'affezione

1. Dati relativi all'affezione orfana

Dovrà essere fornita una descrizione chiara della malattia o dell'affezione alla cui diagnosi, profilassi o terapia è destinato il medicinale. Tale descrizione dovrà basarsi su riferimenti pubblicati. Dovranno essere fornite informazioni dettagliate sulle cause e sui sintomi.

L'affezione orfana può comprendere una popolazione più ampia della popolazione definita dall'indicazione terapeutica proposta. Questa popolazione più ampia dovrà costituire la base per stimare la prevalenza.

Durante la procedura di assegnazione della qualifica, il COMP può modificare l'affezione orfana per la quale è stata presentata domanda. Inoltre un'affezione orfana qualificata lascia impregiudicate le indicazioni terapeutiche definitive da concordare nelle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Plausibilità medica

Questa sezione, da compilare per tutte le domande, dovrà illustrare le argomentazioni dettagliate a favore dell'uso del medicinale nell'affezione orfana proposta. Essa dovrà comprendere una descrizione del medicinale e una discussione del suo meccanismo d'azione, nella misura in cui sia noto. In generale occorrono dati non clinici o dati clinici preliminari a sostegno delle argomentazioni a favore dello sviluppo del prodotto nell'affezione proposta. È importante includere, per quanto possibile, una discussione dei risultati degli studi non clinici riguardanti il prodotto specifico in modelli dell'affezione specifica citata nella domanda e/o una discussione dei dati clinici preliminari nei pazienti colpiti dall'affezione. La domanda dovrà contenere, se disponibili, relazioni di studio dello sponsor a sostegno dell'uso del prodotto nell'affezione oggetto della domanda. L'obiettivo, la metodologia, i risultati di tutti gli studi pertinenti ecc. dovranno essere presentati al momento della domanda.

Se l'affezione orfana proposta si riferisce a una sottocategoria di una determinata affezione, questa sezione dovrà motivare la plausibilità sotto il profilo medico di limitare l'uso del medicinale alla sottocategoria. Si dovranno inoltre descrivere i metodi o i criteri utilizzati per delineare questa sottocategoria di popolazione.

Nel valutare come definire l'affezione, si dovrà tenere conto dei punti seguenti. Essi riguardano, in particolare, cosa costituisce un'affezione valida, quali saranno le sottocategorie ritenute non valide nell'ambito di un'affezione e in che modo tali elementi sono collegati alle terapie esistenti, agli effetti benefici significativi di nuove terapie e all'indicazione terapeutica proposta.

Requisiti generali

Singole entità mediche riconosciute saranno in generale considerate affezioni valide. Tali entità saranno in generale definite in funzione delle loro caratteristiche specifiche, ad esempio caratteristiche fisiopatologiche, istopatologiche, del sottotipo genetico/genomiche e cliniche. Di per sé, la mera esistenza di una sottocategoria di pazienti che dovrebbero trarre beneficio dal prodotto (come definito nell'indicazione terapeutica proposta) non sarebbe generalmente un criterio di definizione accettabile per un'affezione distinta.

Le caratteristiche che definiscono un'affezione distinta dovranno determinare un gruppo di pazienti in cui è plausibile lo sviluppo di un medicinale in base alla patogenesi dell'affezione nonché ai dati concreti e alle ipotesi relativi alla farmacodinamica. Gradi diversi di gravità o fasi di una malattia non saranno, in linea di massima, considerati come affezioni distinte. È l'affezione in senso più ampio che dovrà essere presa in considerazione al fine di soddisfare i criteri di assegnazione della qualifica.

Considerazioni specifiche

- a) Tenuto conto dei requisiti generali di cui sopra, sarà necessario presentare argomenti convincenti per dimostrare la plausibilità medica di qualsiasi sottocategoria proposta e l'argomentazione a favore dell'esclusione della popolazione più ampia. Una sottocategoria di un'affezione che, considerata nel suo complesso, ha una prevalenza superiore a 5 su 10 000 potrebbe essere eccezionalmente considerata un'affezione valida se i pazienti di tale sottocategoria presentano una o più caratteristiche valutabili distinte e univoche con una correlazione plausibile con l'affezione e se tali caratteristiche sono essenziali ai fini dell'azione medicinale del prodotto. In particolare, il sottotipo/profilo genetico e/o le caratteristiche fisiopatologiche associati a questa sottocategoria dovrebbero essere correlati in modo talmente stretto all'azione diagnostica e/o profilattica e/o terapeutica del medicinale che l'assenza di tali caratteristiche renderebbe il prodotto inefficace nel resto della popolazione colpita dall'affezione.
- b) I pazienti possono essere colpiti da più di un'affezione. In generale, la coesistenza di due (o più) affezioni concomitanti non sarà considerata un'affezione valida. Tuttavia potrebbe essere accettabile se da tale circostanza risultasse una caratteristica nuova e valutabile, essenziale per l'effetto farmacologico e il risultato medico.
- c) In rari casi, un particolare metodo di terapia potrebbe essere preso in considerazione per definire un'affezione distinta. Ciò potrebbe valere per i prodotti necessari nelle procedure mediche, indipendentemente dalla specifica affezione sottostante.

3. *Motivazione del carattere dell'affezione come tale da comportare una minaccia per la vita o essere debilitante*

- a) Per le domande presentate a norma dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, si dovrà fornire una dichiarazione, corroborata da riferimenti scientifici o medici, che illustri perché la natura dell'affezione è tale da comportare una minaccia per la vita o la debilitazione cronica.
- b) Per le domande presentate a norma dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), secondo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, si dovrà fornire una dichiarazione, corroborata da riferimenti scientifici o medici, che dimostri che la natura dell'affezione è tale da comportare una minaccia per la vita o una grave debilitazione, o è grave e cronica.

B. *Descrizione dell'affezione* ⁽⁷⁾

Qualora la qualifica sia richiesta a norma dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, le informazioni sulla prevalenza dell'affezione o della malattia nell'UE dovranno essere fornite conformemente alle prescrizioni di cui al regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione. La domanda deve indicare la prevalenza dell'affezione (il numero di persone colpite da un'affezione in un dato momento in una determinata popolazione) nell'UE ⁽⁸⁾ al momento della domanda di assegnazione della qualifica, calcolata per l'affezione oggetto della domanda di assegnazione della qualifica. La metodologia di calcolo dovrà essere chiaramente descritta.

⁽⁷⁾ Il termine «affezione» è utilizzato nel regolamento.

⁽⁸⁾ Ai fini dell'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, il numero di persone colpite nell'UE dovrà essere calcolato sulla base della popolazione degli Stati membri dell'UE più Islanda, Liechtenstein e Norvegia.

Prima di compilare questa sezione della domanda, si consiglia agli sponsor di consultare il documento orientativo del COMP «Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation» ⁽⁹⁾.

1. **Prevalenza della malattia o affezione orfana nell'UE**

1.1. *Informazioni di riferimento*

Le informazioni dovranno includere un riesame completo di riferimenti autorevoli (comprese fonti quali articoli, banche dati e registri epidemiologici e medici sottoposti a revisione inter pares) che dimostrino che la malattia o l'affezione per la quale sarebbe somministrato il medicinale colpisce non più di cinque persone su 10 000 nell'UE al momento della presentazione della domanda. Tali informazioni dovranno, per quanto possibile, illustrare chiaramente la prevalenza dell'affezione nell'UE (nel maggior numero possibile di Stati membri) e includere una conclusione sulla prevalenza stimata ogni 10 000 persone nell'UE al momento della presentazione della domanda di assegnazione della qualifica.

Per i medicinali destinati alla diagnosi o alla profilassi di un'affezione, il calcolo della prevalenza dovrà basarsi sulla popolazione alla quale il prodotto dovrebbe essere somministrato su base annua.

Lo sponsor dovrà spiegare chiaramente come è stata calcolata la prevalenza stimata, indicando i metodi utilizzati sia per individuare i dati e le informazioni relativi alle fonti (articoli sottoposti a valutazione inter pares, banche dati e registri) sia per calcolare la prevalenza (cfr. «Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation») e riportando i relativi risultati ⁽¹⁰⁾.

I riferimenti alla letteratura, alle banche dati e ai registri medici ed epidemiologici, nonché ad altre fonti di informazioni utilizzate per stimare la prevalenza dovranno essere riassunti in formato tabellare, fornendo le informazioni e i risultati più pertinenti di ciascuno studio, quali caratteristiche e dimensioni della popolazione oggetto dello studio, definizione del caso ecc. Se non sono disponibili riferimenti aggiornati basati su dati concreti, lo sponsor dovrà argomentare chiaramente l'assunto che la malattia o l'affezione soddisferà i criteri di prevalenza al momento della domanda. A tal fine, lo sponsor dovrà presentare e discutere le tendenze nel tempo in termini di incidenza o aumento della durata dell'affezione dovute al miglioramento degli esiti della terapia.

1.2. *Informazioni provenienti da banche dati sulle malattie rare*

Se disponibili, dovranno essere fornite informazioni provenienti da fonti di dati pertinenti, compresi le banche dati e i registri nell'UE. Se una banca dati esistente fa riferimento alla prevalenza della malattia o dell'affezione in uno Stato membro, si dovrà spiegare per quale motivo è plausibile estrapolare tali dati ad altri Stati membri, tenendo conto di eventuali differenze etniche e culturali.

Qualora, in assenza di dati o di banche dati e registri epidemiologici, nell'UE siano disponibili solo *case report* della malattia, è possibile fare riferimento ai dati e alle banche dati epidemiologici disponibili nei paesi terzi, purché sia fornita una spiegazione dell'estrapolazione alla popolazione dell'UE.

2. **Prevalenza e incidenza dell'affezione nell'UE**

Qualora sia richiesta la qualifica ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), secondo comma, lo sponsor dovrà fornire, a titolo informativo, i dati sulla prevalenza e sull'incidenza dell'affezione nell'UE al momento della presentazione della domanda.

C. **Potenziale redditività dell'investimento**

Per le domande basate sull'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), secondo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, ossia quando, senza incentivi, è poco probabile che la commercializzazione del medicinale all'interno dell'UE sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario, le informazioni fornite dovranno essere conformi all'articolo 2, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione.

⁽⁹⁾ Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation. 20 giugno 2019 EMA/COMP/436/01 Rev. 1.

⁽¹⁰⁾ Cfr. la nota 7.

I costi e i proventi dovranno essere specificati nelle sottorubriche elencate di seguito:

1. finanziamenti e incentivi fiscali — finanziamenti, incentivi fiscali o altre forme di copertura dei costi ricevuti nell'UE o in paesi terzi;
2. costi di sviluppo passati e futuri — indicazione dettagliata dei costi già sostenuti per lo sviluppo del medicinale e dichiarazione, corredata della relativa spiegazione, di tutti i costi di sviluppo che lo sponsor prevede di sostenere dopo la presentazione della domanda.

L'indicazione dettagliata dei costi passati dovrà comprendere, tra l'altro: studi preclinici, studi clinici, studi di formulazione, studi di stabilità, ricerche bibliografiche, riunioni con le autorità di regolamentazione, costi di fornitura del medicinale e preparazione della domanda. Le informazioni fornite dovranno comprendere il numero di studi o indagini effettuati in ciascun caso, la durata e il calendario di ogni studio o attività, il numero di pazienti o animali coinvolti in ciascuno studio o attività e il numero di ore di lavoro prestate.

Se il medicinale è già autorizzato per un'indicazione o è preso in considerazione per una o più altre indicazioni, la dichiarazione dei costi dovrà specificare chiaramente e spiegare il metodo utilizzato per ripartire i costi di sviluppo tra le varie indicazioni;

3. costi di produzione e commercializzazione — dichiarazione, corredata della relativa spiegazione, di tutti i costi di produzione e commercializzazione che lo sponsor ha sostenuto in passato e che prevede di sostenere nei primi dieci anni dopo l'autorizzazione;
4. proventi attesi — stima, corredata della relativa spiegazione, dei proventi che lo sponsor prevede di trarre dalla vendita del medicinale nell'UE nei primi dieci anni di autorizzazione;
5. certificazione da parte di un esperto contabile — dichiarazione firmata attestante che tutti i dati relativi a costi e proventi sono stati calcolati in base a principi contabili generalmente accettati e certificati da un esperto contabile registrato nell'UE.

D. Altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione

A norma dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000 e dell'articolo 2, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, spetta allo sponsor comprovare che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione.

La sezione D.1 («Dettagli di eventuali metodi esistenti di diagnosi, profilassi o terapia») deve essere compilata per tutte le domande. La sezione D.2 («Motivazione per cui i metodi non sono ritenuti soddisfacenti») e la sezione D.3 («Motivazione degli effetti benefici significativi») si escludono a vicenda e solo una di esse dovrà essere compilata.

1. Dettagli di eventuali metodi esistenti di diagnosi, profilassi o terapia

A norma dell'articolo 2, paragrafo 3, lettera a), del regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, se esiste già un medicinale per la diagnosi, la profilassi o la terapia di un'affezione orfana, si dovrà motivare perché i metodi esistenti non sono ritenuti soddisfacenti o perché il nuovo medicinale avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione.

In questa parte della domanda, lo sponsor dovrà riesaminare i metodi di diagnosi, profilassi o terapia disponibili nell'UE, facendo riferimento alla letteratura scientifica e medica o ad altre informazioni pertinenti.

Se al momento non esistono altri metodi, lo si dovrà indicare.

I metodi comunemente utilizzati per la diagnosi, la profilassi o la terapia (ad esempio chirurgia, radioterapia o dispositivi medici) senza autorizzazione all'immissione in commercio possono essere ritenuti soddisfacenti se vi è consenso tra i medici del campo specifico sul valore di tali terapie o se vi sono prove scientifiche del valore di tali metodi. La valutazione circa un metodo particolare, da ritenersi soddisfacente o meno, dovrà tener conto dell'esperienza acquisita con il metodo, dei risultati documentati e di altri fattori, incluso il fatto che il metodo sia o meno invasivo o richieda un ricovero in ospedale.

Il riesame dovrà comprendere, se del caso:

- i dispositivi medici (compresi i dispositivi medici impiantabili attivi) presenti sul mercato dell'UE, conformemente al quadro giuridico pertinente ⁽¹¹⁾;
- le formulazioni magistrali od officinali, se sono ben note e sicure e se costituiscono una prassi invalsa nell'UE ⁽¹²⁾;
- ove possibile, altri approcci alla diagnosi, profilassi o terapia della malattia o affezione in questione, come la dieta o mezzi fisici, comunemente utilizzati nell'UE.

Il riesame dovrà fare riferimento alla letteratura scientifica e medica o a qualsiasi altra informazione pertinente, ad esempio orientamenti clinici emessi dalle società mediche europee, se disponibili.

Per i medicinali autorizzati, il riesame dovrà includere quelli autorizzati a livello nazionale in almeno uno Stato membro (procedure decentrate o di mutuo riconoscimento) o dalla Commissione europea (procedura centralizzata) per l'affezione in quanto tale, per un'affezione più ampia che include l'affezione cui si riferisce la domanda o per la stessa serie di sintomi. Dovrà essere fornita una tabella riassuntiva di tutti i medicinali autorizzati pertinenti, comprendente:

- il nome di fantasia;
- gli Stati membri in cui sono autorizzati;
- il titolare dell'autorizzazione; nonché
- l'indicazione autorizzata.

Per i dispositivi medici si dovranno indicare il nome e gli usi approvati.

2. Motivazione per cui i metodi non sono ritenuti soddisfacenti

Qualora i metodi esaminati non siano ritenuti soddisfacenti, lo sponsor dovrà fornire una motivazione, che può basarsi su informazioni cliniche o sulla letteratura scientifica.

Se sono già stati autorizzati medicinali per l'affezione orfana proposta, questi saranno ritenuti «metodi soddisfacenti» e lo sponsor sarà tenuto ad argomentare gli «effetti benefici significativi». Quando vi sono prove che le formulazioni magistrali od officinali sono ben note e sicure e costituiscono una prassi invalsa nell'UE, lo sponsor dovrà trattare tali metodi in questa sezione e discutere i motivi per cui non sono ritenuti «metodi soddisfacenti». Se si compila questa sezione, non è necessario compilare la sezione D3 («Motivazione degli effetti benefici significativi»).

3. Motivazione degli effetti benefici significativi

Qualora esistano già metodi per la diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, lo sponsor dovrà motivare l'assunto che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione. Tale motivazione dovrà fare riferimento alla letteratura scientifica appropriata o ai risultati di studi comparativi definitivi e preliminari. Se si compila questa sezione, non è necessario compilare la sezione D2 («Motivazione per cui i metodi non sono ritenuti soddisfacenti»).

⁽¹¹⁾ Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (GU L 117 del 5.5.2017, pag. 1).

⁽¹²⁾ Cfr. la comunicazione della Commissione (2016/C 424/03) del 18 novembre 2016.

Al momento dell'assegnazione della qualifica, l'assunto degli effetti benefici significativi potrebbe basarsi su dati non clinici o su dati clinici preliminari nel contesto specifico dell'affezione. Gli assunti relativi ai potenziali effetti benefici dovranno essere plausibili e, ove possibile, basati su solidi principi farmacologici. I dati non clinici e i dati clinici preliminari dovranno essere integrati come prove a sostegno. In generale, si può ritenere che la dimostrazione di una maggiore efficacia e/o di un migliore profilo di sicurezza (vale a dire un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico) vada a sostegno della nozione di effetti benefici significativi. Qualora si affermi che esistono effetti benefici significativi in termini di miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista della cura generale per effetto di un'aderenza nettamente migliore alla terapia grazie a un cambiamento della forma farmaceutica, tale affermazione dovrà essere accompagnata da una discussione sulle gravi e documentate difficoltà incontrate nella formulazione e nei dati esistenti per dimostrare che il prodotto proposto è in grado di superare tali difficoltà. In tutti i casi, il COMP determinerà se tali assunti siano o meno plausibili e suffragati nella domanda da prove adeguate.

Poiché molti sponsor chiederanno la qualifica di medicinale orfano in una fase iniziale di sviluppo, quando spesso non sono disponibili dati comparativi, si dovrà fornire un riesame critico che metta a confronto i metodi soddisfacenti, spiegando perché si possono presumere effetti benefici significativi. Tale riesame dovrà tenere conto dei limiti e dei rischi dei metodi disponibili e concentrarsi sui benefici attesi dal prodotto proposto.

Tutte le qualifiche di medicinale orfano sono riesaminate al momento dell'adozione da parte del comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA, per garantire il mantenimento dei criteri prima della concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio. In questa fase, per mantenere lo status di medicinale orfano, gli sponsor di medicinali orfani così qualificati saranno tenuti a dimostrare gli effetti benefici significativi rispetto ai metodi attualmente soddisfacenti. A tal fine, il COMP richiederà un livello di dati/prove più elevato per il mantenimento dello status di medicinale orfano rispetto all'assegnazione della qualifica iniziale.

Si raccomanda vivamente il ricorso all'assistenza per l'elaborazione di protocolli per garantire un adeguato sviluppo clinico del medicinale orfano. Tale assistenza dovrà concretizzarsi anche in orientamenti per dimostrare gli effetti benefici significativi rispetto a metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia.

Ulteriori informazioni ed esempi sono disponibili nella comunicazione della Commissione (2016/C 424/03).

E. Descrizione della fase di sviluppo

1. Sintesi dello sviluppo del prodotto

Il richiedente dovrà descrivere brevemente lo stato di sviluppo attuale del medicinale orfano nell'UE, ad esempio ricerca preliminare, brevi dettagli dello sviluppo farmaceutico, formato tabellare delle indagini precliniche, indagini cliniche, preparazione finale di un fascicolo per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Si dovranno fornire informazioni dettagliate sui piani di sviluppo proposti per l'affezione orfana. Si dovranno fornire informazioni su eventuali sviluppi proposti per altre indicazioni. Tali informazioni dovranno essere fornite in forma di opuscolo riassuntivo del tipo «investigativo». A meno che non sia richiesto, non è necessario fornire relazioni complete sugli studi clinici e non clinici.

Questa sezione dovrà includere anche informazioni sull'intenzione dello sponsor di chiedere all'EMA assistenza per l'elaborazione di protocolli. Se note, dovranno essere indicate le date previste per la domanda di assistenza per l'elaborazione di protocolli e per la presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Informazioni sulla situazione normativa attuale e sui trascorsi di commercializzazione nell'UE e nei paesi terzi

Dovrà essere fornita una sintesi della situazione normativa a livello mondiale e dei trascorsi di commercializzazione del medicinale. Questa dovrà includere, ad esempio, le sperimentazioni cliniche e lo status della domanda di immissione in commercio, i dettagli delle indicazioni per le quali il medicinale è approvato in paesi terzi, le precedenti domande di autorizzazione all'immissione in commercio e le eventuali azioni normative avverse intraprese nei confronti del medicinale in qualsiasi paese.

Questa sezione dovrà indicare anche se lo status di medicinale orfano per il prodotto è stato richiesto o concesso in altri paesi. Se lo status di medicinale orfano è stato concesso altrove, è utile allegare alla domanda una copia della decisione relativa alla qualifica di medicinale orfano.

F. Bibliografia

Tutti i riferimenti pubblicati cui si fa riferimento dovranno essere presentati insieme alla domanda. Se le informazioni sono state scaricate o estratte da un sito web, si dovrà annotare la data in cui è stato consultato.

Nella domanda, per i rimandi alla letteratura pubblicata si utilizza preferibilmente la forma per autore principale e anno, ad esempio (*Smith et al.*, 2002).

G. Trasferimento della qualifica di medicinale orfano a un altro sponsor e modifica del nome o dell'indirizzo dello sponsor

1. Trasferimento della qualifica di medicinale orfano a un altro sponsor

La qualifica di medicinale orfano può essere trasferita a un altro sponsor a norma dell'articolo 5, paragrafo 11, del regolamento (CE) n. 141/2000.

Al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il richiedente e lo sponsor del medicinale orfano devono essere lo stesso soggetto per beneficiare dell'incentivo tariffario per medicinali orfani. A tal fine, se necessario, lo sponsor può chiedere un trasferimento prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Sia il richiedente che lo sponsor devono essere stabiliti nell'UE.

Nel presentare una domanda di trasferimento, l'attuale sponsor dovrà seguire gli orientamenti procedurali sul sito web dell'EMA. L'EMA non potrà esprimere un parere sul trasferimento se la domanda è incompleta o compilata in modo errato.

Entro 30 giorni dalla presentazione della richiesta, l'EMA trasmetterà il proprio parere allo sponsor attuale e alla Commissione.

Se accetta il trasferimento, la Commissione modificherà la decisione di assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Il trasferimento è valido a decorrere dalla data in cui la Commissione notifica la decisione modificata. La Commissione pubblicherà inoltre la decisione nel registro dei medicinali orfani dell'Unione ⁽¹³⁾.

2. Modifica del nome o dell'indirizzo dello sponsor

Una modifica del nome o dell'indirizzo di uno sponsor esistente non richiede un nuovo atto giuridico, a condizione che lo sponsor rimanga la stessa persona fisica o giuridica.

Lo sponsor dovrà presentare la richiesta conformemente agli orientamenti procedurali sul sito web dell'EMA. In particolare, lo sponsor deve innanzitutto modificare i dati pertinenti nell'elenco dei termini controllati nel servizio di gestione dei dati relativi alle organizzazioni dell'EMA.

Queste informazioni sono conservate dall'EMA e dalla Commissione europea. Le modifiche del nome sono registrate nel registro dei medicinali orfani dell'Unione.

H. Modifica di una qualifica esistente

In casi eccezionali l'affezione qualificata può essere modificata, in linea con la comunicazione della Commissione (2016/C 424/03). Durante lo sviluppo del prodotto, la classificazione di una malattia può cambiare e l'affezione qualificata può dover essere modificata per rispecchiare meglio l'indicazione che lo sponsor intende richiedere al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La procedura di modifica è utilizzata solo per le modifiche alla classificazione di una malattia. Non può essere utilizzata per ampliare o limitare l'affezione orfana su richiesta dello sponsor. A tal fine, lo sponsor dovrà presentare una domanda riveduta di assegnazione della qualifica di medicinale orfano prima di presentare domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre dovrà aggiornare di conseguenza tutte le sezioni pertinenti, ad esempio quella relativa alla prevalenza, e specificare il riferimento della qualifica esistente di cui alla sezione I.1.3.

Questa procedura non può essere utilizzata per altre modifiche (ad esempio nuova forma salina o nuova DCI) che non riguardano l'affezione. A tal fine è necessario presentare una nuova domanda.

Una richiesta di modifica di un'affezione qualificata esistente è oggetto dello stesso processo di valutazione di una nuova qualifica. Il richiedente dovrà dimostrare che tutti i criteri per la qualifica sono ancora soddisfatti. Se il COMP accetta la richiesta di modifica, la Commissione emetterà una nuova decisione e la decisione iniziale sarà automaticamente abrogata.

⁽¹³⁾ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm.

ALLEGATO

Sezione I

Cronologia del documento

Versione	Osservazioni	Data
Prima proposta della Commissione		7 aprile 2000
Aggiornamento 1	— Sono stati inclusi punti da considerare sulla plausibilità delle affermazioni e informazioni sul trasferimento delle qualifiche	19 dicembre 2000
Aggiornamento 2	— Sono stati aggiunti un riferimento alla partecipazione di Islanda e Norvegia al processo di assegnazione delle qualifiche, all'allargamento dell'UE e un riferimento incrociato alla comunicazione della Commissione (2003/C 178/02)	24 febbraio 2004
	— L'allegato è stato aggiornato in vista dell'allargamento	Ottobre 2006
Aggiornamento 3	— È stato alleggerito l'obbligo di fornire copie cartacee della domanda; copia elettronica supplementare (CD-ROM)	Luglio 2007
Aggiornamento 4	— È stato chiarito in che modo gli sponsor dovrebbero definire la plausibilità sotto il profilo medico e gli effetti benefici significativi del loro prodotto e sono state rese possibili la presentazione delle domande in formato elettronico, la domanda comune FDA-EMA o la modifica di una qualifica esistente	Marzo 2014
Aggiornamento 5	— Sono stati illustrati la nuova piattaforma online dell'EMA per la presentazione delle domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e i chiarimenti introdotti dalla comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani (2016/C 424/03)	Dicembre 2021