

AVIZ AL COMISIEI

Orientări privind formatul și conținutul cererilor pentru desemnarea produselor medicamentoase ca produse medicamentoase orfane și privind transferul desemnărilor de la un sponsor la altul

(2022/C 440/02)

INTRODUCERE

Prezentele orientări oferă îndrumare suplimentară cu privire la informațiile pe care sponsorii trebuie să le furnizeze atunci când solicită desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan. Orientările abordează atât formatul, cât și conținutul cererii și trebuie respectate, cu excepția cazului în care există motive întemeiate pentru a devia de la dispozițiile sale.

Orientările trebuie citite în coroborare cu informațiile și orientările existente privind formatul cererilor, disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) ⁽¹⁾. Orientările online publicate de EMA explică în detaliu etapele care trebuie parcurse anterior depunerii unei cereri online prin intermediul platformei „IRIS” a EMA ⁽²⁾.

Fiecare cerere de desemnare a unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan trebuie să fie depusă la EMA și să conțină informațiile specificate în prezentele orientări.

Secțiunea G din orientări oferă recomandări cu privire la transferarea desemnării unui produs medicamentos orfan către un alt sponsor și la schimbarea numelui sau a adresei unui sponsor.

Secțiunea H oferă îndrumare cu privire la modificarea unei desemnări existente a unui produs medicamentos orfan.

TEMEI JURIDIC

Conform articolului 5 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 ⁽³⁾ privind produsele medicamentoase orfane, Comisia, prin consultare cu statele membre, cu EMA și cu părțile interesate, elaborează orientările detaliate privind:

- forma și conținutul necesare pentru cererile de desemnare a produselor medicamentoase ca produse medicamentoase orfane [articolul 5 alineatul (3)] și
- forma și conținutul cererilor de transfer al desemnării unui produs medicamentos orfan către un alt sponsor [articolul 5 alineatul (11)].

Articolul 4 din același regulament prevede că una dintre sarcinile Comitetului pentru produse medicamentoase orfane este să sprijine Comisia în elaborarea unor orientări detaliate. Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei din 27 aprilie 2000 ⁽⁴⁾ stabilește dispozițiile de aplicare a criteriilor pentru desemnarea produselor medicamentoase orfane și face trimitere la orientările suplimentare elaborate în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. Avizul Comisiei (2016/C 424/03) din 18 noiembrie 2016 ⁽⁵⁾ stabilește interpretările Comisiei cu privire la anumite aspecte referitoare la punerea în aplicare a dispozițiilor privind desemnarea și exclusivitatea pe piață.

DEFINIȚII

Se aplică definițiile prevăzute în Directiva 2001/83/CE, în Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și în Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en>.

⁽²⁾ <https://iris.ema.europa.eu/>.

⁽³⁾ JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 103, 28.4.2000, p. 5.

⁽⁵⁾ JO C 424, 16.11.2016, p. 3.

În sensul prezentelor orientări, se aplică următoarele definiții suplimentare:

- (a) afecțiune: orice abatere de la structura sau funcționarea normală a corpului, care se manifestă printr-un set caracteristic de semne și simptome (de regulă, o boală distinctă recunoscută sau un sindrom).
- (b) afecțiune orfană: o afecțiune, astfel cum este definită mai sus, care îndeplinește criteriile definite la articolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000. De asemenea, trebuie să se precizeze dacă medicamentul care face obiectul cererii de desemnare este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului afecțiunii.
- (c) indicație terapeutică: indicația (indicațiile) propusă (proapse) pentru viitoarea autorizație de comercializare, pe baza așteptărilor sponsorului la momentul depunerii cererii de desemnare a unui produs medicamentos ca fiind orfan. Orice indicație terapeutică viitoare trebuie să intre în domeniul de aplicare al „afecțiunii orfane” desemnate. Indicația terapeutică acordată prin autorizația de comercializare sau indicația extinsă acordată ulterior va depinde de rezultatul unei evaluări a datelor privind calitatea, siguranța și eficacitatea prezentate împreună cu cererea pentru autorizația de comercializare. Aceasta poate fi diferită de indicația propusă la momentul depunerii cererii de desemnare ca produs medicamentos orfan.

CALENDARUL DE DEPUNERE A CERERILOR

Un sponsor poate solicita ca un produs să fie desemnat ca produs medicamentos orfan în orice etapă a dezvoltării produsului *dinainte* de depunerea cererii pentru autorizație de comercializare. Cu toate acestea, în cazul în care același sponsor a depus deja o cerere pentru autorizație de comercializare pentru același medicament în orice stat membru al UE ⁽⁶⁾ sau la nivel central prin intermediul EMA, produsul nu mai este eligibil pentru desemnare pentru o afecțiune orfană care include indicația terapeutică propusă în cererea pentru autorizație de comercializare, chiar dacă autorizația de comercializare nu a fost încă acordată.

Sponsorii sunt puternic încurajați să solicite o întâlnire cu EMA în perioada anterioară depunerii cererii, în mod gratuit, înainte de a depune cererea de desemnare a unui produs drept produs medicamentos orfan, în special dacă este prima lor cerere de desemnare a unui produs medicamentos ca fiind orfan.

Pentru a sincroniza evaluarea cererilor de desemnare a unor produse orfane cu ședințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane, termenele de depunere a cererilor au fost stabilite și publicate pe site-ul web al EMA.

Un sponsor poate solicita desemnarea ca produs medicamentos orfan a unui produs medicamentos deja aprobat, cu condiția ca cererea să se refere la o afecțiune orfană diferită de afecțiunea menționată în indicația terapeutică aprobată. În cazul în care pentru produs există deja o autorizație de comercializare a unui produs neorfan, titularul autorizației de comercializare trebuie să solicite o autorizație de comercializare separată (cu o denumire inventată diferită), care va acoperi numai afecțiunea orfană.

Mai mulți sponsori pot solicita desemnarea aceluiași produs, destinat diagnosticării, prevenirii sau tratării aceleiași afecțiuni sau a unei afecțiuni diferite. Fiecare sponsor trebuie să completeze o cerere separată.

LIMBA

Cererea completă trebuie redactată în limba engleză. În cazul referințelor bibliografice în alte limbi, trebuie să se includă, acolo unde este posibil, un rezumat în limba engleză.

Următoarele informații trebuie furnizate, de asemenea, în momentul depunerii cererii, în toate limbile oficiale ale UE, plus limbile islandeză și norvegiană:

- denumirea substanței active [denumirea comună internațională (DCI), dacă este disponibilă, sau denumirea comună];
- afecțiunea orfană propusă.

⁽⁶⁾ Atunci când se face trimitere la UE, aceasta trebuie interpretată ca incluzând statele membre și Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

INFORMAȚII CARE TREBUIE FURNIZATE

Cererea trebuie semnată electronic de către sponsor, indicându-se faptul că documentația furnizată este completă și exactă. Documentul științific furnizat împreună cu cererea (părțile A-E) trebuie, în general, să fie relativ scurt și concis (maximum 30 de pagini).

Dacă se solicită desemnarea aceluiași produs pentru mai multe afecțiuni orfane, trebuie depuse cereri separate pentru fiecare afecțiune orfană în parte. În acest scop, fiecare „diagnostic”, „tratament” și „prevenire” diferite pentru aceeași afecțiune sunt considerate afecțiuni orfane separate și trebuie depuse cereri separate pentru desemnare.

Fiecare cerere de desemnare trebuie să includă referințe bibliografice complete, în conformitate cu cerințele legale și cu recomandările procedurale publicate pe site-ul web al EMA.

Sponsorii potențiali trebuie să consulte recomandările procedurale disponibile pe site-ul web public al EMA și să contacteze EMA pentru orice întrebare sau clarificare nesoluționată.

INFORMAȚII CARE TREBUIE INCLUSE ÎN CERERE

1. *Denumirea substanței (substanțelor) active*

Înainte de depunerea cererii, fiecare substanță activă trebuie să fie înregistrată ca termen controlat în cadrul serviciului EMA corespunzător de gestionare a datelor privind substanțele, utilizând denumirea comună internațională recomandată (DCI) și precizând dacă se prezintă sub formă de sare sau de hidrat, dacă este cazul. În cazul în care nu există o DCI recomandată, se utilizează denumirea din Farmacopeea Europeană sau, în cazul în care substanța nu este inclusă în farmacopee, denumirea comună uzuală. În absența unei denumiri comune, trebuie să se indice denumirea științifică exactă. Substanțele care nu au o denumire științifică exactă trebuie descrise printr-o declarație privind modul în care au fost preparate și ingredientele din compoziția lor, împreună cu orice detalii relevante. În cazul în care substanța activă este de origine biologică, vă rugăm să precizați celulele sau sistemul de expresie utilizat.

În cazul în care substanța activă este de origine vegetală, declarația privind substanța activă trebuie să fie în conformitate cu nota orientativă privind calitatea produselor medicamentoase pe bază de plante.

2. *Afecțiunea orfană propusă*

Sponsorul trebuie să prezinte detalii privind afecțiunea orfană propusă pentru care se solicită desemnarea, specificând dacă produsul medicamentos este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului afecțiunii. Trebuie remarcat faptul că afecțiunea orfană propusă poate fi mai amplă decât indicația terapeutică propusă (a se vedea definițiile de mai sus).

În cazul în care, pentru același produs, se solicită mai mult de o afecțiune orfană, trebuie depuse cereri separate pentru fiecare afecțiune.

3. *Denumirea inventată, concentrația, forma farmaceutică și calea de administrare*

Dacă este posibil, trebuie să se furnizeze detalii privind denumirea inventată propusă, concentrația (caracteristicile cantitative ale substanței active), forma farmaceutică și calea de administrare pentru produsul medicamentos orfan. S-ar putea ca acest lucru să nu fie posibil pentru produsele aflate în stadii incipiente de dezvoltare.

4. *Sponsor/persoană de contact*

Numele sau denumirea comercială și sediul social al sponsorului trebuie furnizate ca termen controlat în cadrul serviciului EMA de gestionare a datelor organizației înainte de depunerea cererii. Solicitanții care aparțin aceluiași grup de societăți sunt considerați un singur sponsor.

Sponsorul trebuie să fie stabilit în UE și să furnizeze documente care să ateste adresa sa permanentă în UE.

O organizație de cercetare prin contract poate fi sponsorul unui produs medicamentos orfan, cu condiția ca acesta să fie stabilit în UE, astfel cum se prevede în Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

Sponsorul trebuie să numească o persoană autorizată care să comunice cu EMA în numele său pe durata procedurii de desemnare. Sponsorul trebuie să furnizeze datele de contact (numărul de telefon din UE și adresa de e-mail) pentru orice întrebări pe care pacienții, profesioniștii din domeniul sănătății sau alte părți interesate le-ar putea avea după desemnare. Pentru aceste interacțiuni ulterioare desemnării, este recomandabil să se furnizeze o adresă de e-mail nepersonalizată/generală și nu o adresă asociată cu o anumită persoană.

INFORMAȚII CARE TREBUIE INCLUSE ÎN PARTEA ȘTIINȚIFICĂ A CERERII

Fiecare cerere trebuie însoțită de o listă de abrevieri. O revizuire a literaturii științifice relevante trebuie inclusă și corelată cu referințele publicate, și să fie însoțită de acestea. Trebuie să se ofere următoarele informații:

A. *Descrierea afecțiunii*

1. *Detalii privind afecțiunea orfană*

Trebuie să se furnizeze o descriere clară a bolii sau afecțiunii pentru a cărei diagnosticare, prevenire sau tratament este destinat produsul medicamentos. Această descriere trebuie să se bazeze pe referințe publicate. Trebuie să se furnizeze detalii privind cauzele și simptomele.

Afecțiunea orfană poate cuprinde o populație mai largă decât populația definită de indicația terapeutică propusă. Această populație mai largă trebuie să constituie baza pentru estimarea prevalenței.

În cursul procesului de desemnare, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane poate modifica afecțiunea orfană pentru care s-a depus cererea. În plus, o afecțiune desemnată ca fiind orfană nu aduce atingere indicației (indicațiilor) terapeutice finale care urmează să fie agreeate în condițiile autorizației de comercializare.

2. *Plauzibilitatea medicală*

Această secțiune, care trebuie completată pentru toate cererile, trebuie să ofere o justificare detaliată pentru utilizarea produsului medicamentos în afecțiunea orfană propusă. Secțiunea trebuie să includă o descriere a produsului medicamentos și o expunere privind mecanismul său de acțiune, în măsura în care acesta este cunoscut. Pentru a sprijini raționamentul care stă la baza dezvoltării produsului pentru afecțiunea propusă, sunt necesare, în general, date clinice preliminare sau date non-clinice. Este important să se includă, dacă este posibil, o analiză a rezultatelor studiilor non-clinice care implică produsul specific în modele ale afecțiunii specifice menționate în cerere și/sau o analiză a datelor clinice preliminare la pacienții care suferă de afecțiunea respectivă. Cererea trebuie să includă, dacă sunt disponibile, rapoarte ale studiilor din partea sponsorului care susțin utilizarea produsului în afecțiunea pentru care s-a depus cererea. Scopul, metodologia, rezultatele tuturor studiilor relevante etc. trebuie prezentate la momentul depunerii cererii.

Dacă afecțiunea orfană propusă se referă la o subcategorie a unei anumite afecțiuni, această secțiune trebuie să justifice motivul pentru care este plauzibil din punct de vedere medical să se restricționeze utilizarea produsului medicamentos la acea subcategorie. De asemenea, trebuie descrise metodele sau criteriile utilizate pentru a delimita această subcategorie de populație.

Următoarele aspecte trebuie luate în considerare atunci când se analizează modul de definire a afecțiunii. Aceste aspecte se referă, în special, la ceea ce constituie o afecțiune validă, la ceea ce ar fi considerată o subcategorie nevalidă a unei afecțiuni și la modul în care aceste elemente sunt legate de tratamentele existente, de beneficiul semnificativ al noilor tratamente și de indicația terapeutică propusă.

Cerințe generale

Entitățile medicale distincte recunoscute sunt considerate în general drept afecțiuni valide. Astfel de entități ar fi, în general, definite în funcție de caracteristicile lor specifice, de exemplu patofiziologice, histopatologice, subtip genetic/caracteristici genomice și clinice. Simpla existență a unui subgrup de pacienți care ar trebui să beneficieze de produs (astfel cum este definit în indicația terapeutică propusă) nu ar fi, în general, un criteriu definitoriu acceptabil pentru o afecțiune distinctă.

Caracteristicile care definesc o afecțiune distinctă trebuie să determine un grup de pacienți la care dezvoltarea unui produs medicamentos este plauzibilă, pe baza patogenezei afecțiunii și a dovezilor și ipotezelor farmacodinamice. Grade diferite de gravitate sau stadii diferite ale unei boli nu ar fi considerate, în general, drept afecțiuni distincte. Afecțiunea cu aplicare mai amplă este cea care trebuie luată în considerare în scopul îndeplinirii criteriilor de desemnare.

Considerente speciale

- (a) Având în vedere cerințele generale de mai sus, trebuie să se prezinte argumente convingătoare pentru a demonstra plauzibilitatea medicală a oricărei subcategorii propuse și justificarea excluderii populației mai numeroase. O subcategorie a unei afecțiuni care, abordată în ansamblu, are o prevalență mai mare de 5 la 10 000, ar putea fi considerată, în mod excepțional, o afecțiune validă dacă pacienții din subcategoria respectivă prezintă caracteristici evaluabile distincte și unice și care au o legătură plauzibilă cu afecțiunea, și dacă aceste caracteristici sunt esențiale pentru ca produsul medicamentos să aibă efect. În special, subtipul/profilul genetic și/sau caracteristicile patofiziologice asociate cu această subcategorie trebuie să fie atât de strâns legate de acțiunea de diagnosticare și/sau de prevenire și/sau de tratare a produsului medicamentos încât absența acestor caracteristici să anuleze eficacitatea produsului pentru restul populației care suferă de afecțiunea respectivă.
- (b) Pacienții pot suferi de mai multe afecțiuni. În general, coexistența a două (sau mai multe) afecțiuni concomitente nu ar fi considerată o afecțiune validă. Cu toate acestea, ar putea fi acceptabil dacă acest lucru ar conduce la o anumită caracteristică nouă și care poate fi evaluată, care este esențială pentru efectul farmacologic și pentru rezultatul medical.
- (c) Rareori, o anumită metodă de tratament ar putea fi luată în considerare pentru a defini o afecțiune distinctă. Acest lucru s-ar putea aplica produselor necesare în procedurile medicale, indiferent de afecțiunea subiacentă specifică.

3. Justificarea încadrării ca afecțiune care pune în pericol viața sau care provoacă slăbirea organismului

- (a) Pentru cererile depuse în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, trebuie să se furnizeze o declarație care să explice încadrarea ca afecțiune care pune în pericol viața sau care provoacă slăbirea cronică a organismului, însoțită de referințe științifice sau medicale.
- (b) Pentru cererile depuse în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, trebuie să se furnizeze o declarație care să demonstreze încadrarea ca afecțiune care pune în pericol viața sau care provoacă slăbirea severă a organismului sau ca afecțiune gravă și cronică, însoțită de referințe științifice sau medicale.

B. Prevalența afecțiunii ⁽⁷⁾

În cazul în care se solicită desemnarea în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, informațiile privind prevalența afecțiunii sau a bolii în UE trebuie furnizate în conformitate cu cerințele prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei. În cerere trebuie precizată prevalența afecțiunii (numărul de persoane care suferă de o afecțiune într-o anumită perioadă, dintr-o anumită populație afectată în acest sens în UE ⁽⁸⁾ la momentul depunerii cererii de desemnare), care trebuie calculată pentru afecțiunea indicată în cererea de desemnare și în conformitate cu aceasta din urmă. Metodologia de calcul trebuie descrisă în mod clar.

⁽⁷⁾ Termenul „afecțiune” este utilizat în regulamentul.

⁽⁸⁾ În sensul desemnării ca medicament orfan, numărul de persoane afectate din UE trebuie calculat pe baza populației din statele membre, plus Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

Înainte de a completa această secțiune a cererii, sponsorii sunt sfătuiți să consulte documentul cu orientări al Comitetului pentru produse medicamentoase orfane intitulat *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation* (Aspecte de luat în considerare cu privire la estimarea și raportarea prevalenței unei afecțiuni în scopul desemnării ca produs medicamentos orfan)⁽⁹⁾.

1. Prevalența bolii sau afecțiunii orfane în UE

1.1. Informații privind referința

Informațiile trebuie să includă o revizuire cuprinzătoare a referințelor oficiale (inclusiv surse precum articole medicale și epidemiologice evaluate *inter pares* și baze de date și registre de aceeași natură) care demonstrează că boala sau afecțiunea pentru care se va administra produsul medicamentos nu afectează mai mult de cinci din 10 000 de persoane din UE la momentul depunerii cererii. Aceste informații ar trebui, pe cât posibil, să ilustreze în mod clar prevalența afecțiunii în UE (în cât mai multe state membre cu putință) și ar trebui să includă o concluzie privind prevalența estimată la 10 000 de persoane în UE la momentul depunerii cererii de desemnare.

Pentru produsele medicamentoase destinate diagnosticării sau prevenirii unei afecțiuni, calculul prevalenței trebuie să se bazeze pe populația căreia se preconizează că produsul medicamentos va fi administrat anual.

Sponsorul trebuie să explice în mod clar modul în care a fost calculată prevalența estimată, indicând metodele și rezultatele atât pentru identificarea datelor sursă/informațiilor (articole evaluate *inter pares*, baze de date și registre), cât și pentru calcularea prevalenței (a se vedea „Puncte de luat în considerare cu privire la estimarea și raportarea prevalenței unei afecțiuni în scopul desemnării ca produs medicamentos orfan”)⁽¹⁰⁾.

Referințele pentru literatura medicală și epidemiologică, bazele de date, registrele și alte surse de informații utilizate pentru estimarea prevalenței trebuie sintetizate în format tabelar, oferind cele mai relevante informații și rezultate ale fiecărui studiu, cum ar fi caracteristicile și dimensiunea populației de studiu, definiția de caz etc. În cazul în care nu sunt disponibile referințe actualizate bazate pe dovezi, sponsorul trebuie să ofere o justificare clară pentru ipoteza conform căreia boala sau afecțiunea vor îndeplini criteriile de prevalență orfană la momentul depunerii cererii. În acest scop, sponsorul trebuie să prezinte și să discute tendințele în timp în ceea ce privește incidența sau creșterea duratei afecțiunii ca urmare a îmbunătățirii rezultatelor tratamentului.

1.2. Informații din bazele de date privind bolile rare

Trebuie să se furnizeze informații din surse de date relevante, inclusiv baze de date și registre din UE, dacă sunt disponibile. Dacă o bază de date existentă se referă la prevalența bolii sau a afecțiunii într-un stat membru, trebuie să se furnizeze o explicație cu privire la motivul pentru care este plauzibilă extrapolarea acestor date la alte state membre, ținând seama de posibilele diferențe etnice și culturale.

În cazul în care în UE nu există date epidemiologice sau baze de date și registre, ci numai rapoarte de caz privind boala, se poate face trimitere la datele epidemiologice și la bazele de date disponibile în țările din afara UE, cu condiția ca extrapolarea la populația UE să fie explicată.

2. Prevalența și incidența afecțiunii în UE

În cazul în care se solicită desemnarea în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) al doilea paragraf, sponsorul trebuie să furnizeze, în scop informativ, date privind prevalența și incidența afecțiunii în UE la momentul depunerii cererii de desemnare.

C. Posibilitatea de venituri din investiții

În cazul cererilor întemeiate pe articolul 3 alineatul (1) litera (a) al doilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, și anume în cazul în care, fără stimulente, este puțin probabil ca desfacerea produsului medicamentos pe piața UE să genereze venituri suficiente pentru justificarea investiției necesare, informațiile furnizate trebuie să fie în conformitate cu articolul 2 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei.

⁽⁹⁾ *Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation* (Aspecte de luat în considerare cu privire la estimarea și raportarea prevalenței unei afecțiuni în scopul desemnării ca produs medicamentos orfan). 20 iunie 2019 EMA/COMP/436/01 Rev. 1.

⁽¹⁰⁾ A se vedea nota de subsol 7.

Costurile și veniturile trebuie prezentate în detaliu la subrubricile enumerate mai jos.

1. Ajutoare nerambursabile și stimulente fiscale – ajutoare nerambursabile, stimulente fiscale sau alte modalități de recuperare a costurilor de care s-a beneficiat fie în statele membre, fie în țări terțe.
2. Costurile de realizare anterioare și viitoare – detalii privind costurile deja suportate în cursul realizării produsului medicamentos, precum și o prezentare a situației și o justificare a tuturor costurilor de realizare pe care sponsorul preconizează să le suporte după înaintarea cererii.

Detaliile costurilor deja suportate trebuie să includă, fără a se limita la acestea: studiile preclinice, studiile clinice, studiile de formulare, studiile privind stabilitatea, cercetările documentare, întâlnirile cu autoritățile de reglementare, costurile de furnizare a produsului medicamentos și pregătirea cererii. Printre altele, trebuie să se furnizeze informații precum numărul de studii sau investigații efectuate în fiecare caz, durata și calendarul fiecărui studiu sau al fiecărei activități, numărul de pacienți sau de animale implicate în fiecare studiu sau activitate și numărul de ore de lucru.

În cazul în care produsul medicamentos este deja autorizat pentru o indicație sau este luat în considerare pentru una sau mai multe alte indicații, declarația privind costurile trebuie să conțină o prezentare și o explicație clare cu privire la metoda utilizată pentru repartizarea costurilor de realizare între diferitele indicații.

3. Costurile de producție și comercializare – se prezintă o situație și o justificare a tuturor costurilor de producție și comercializare suportate de sponsor în trecut și pe care acesta se așteaptă să le suporte în primii 10 ani de autorizare a produsului.
4. Veniturile preconizate – o estimare și justificare a veniturilor preconizate din vânzările produsului medicamentos în UE în primii 10 ani după autorizare.
5. Avizarea de către un contabil autorizat – o declarație semnată conform căreia toate datele privind costurile și veniturile au fost calculate în conformitate cu practicile contabile general acceptate și au fost avizate de un contabil autorizat în UE.

D. Alte metode de diagnosticare, prevenire sau tratare a afecțiunii

În temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 și al articolului 2 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, sponsorul are responsabilitatea de a dovedi că nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament a afecțiunii respective sau, dacă această metodă există, produsul medicamentos va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Secțiunea D.1 („Detalii referitoare la toate metodele existente de diagnosticare, prevenire sau tratament”) trebuie completată pentru toate cererile. Secțiunea D.2 („Justificarea motivului pentru care metodele nu sunt considerate satisfăcătoare”) și secțiunea D.3 („Justificarea folosului semnificativ”) se exclud reciproc și numai una dintre ele trebuie completată.

1. *Detalii referitoare la toate metodele existente de diagnosticare, prevenire sau tratament*

În conformitate cu articolul 2 alineatul (3) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei, în cazul în care există deja produse medicamentoase pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratarea unei afecțiuni orfane, trebuie să se justifice motivul pentru care metodele existente nu sunt considerate satisfăcătoare sau motivul pentru care noul produs medicamentos va aduce foloase semnificative celor care suferă de afecțiunea respectivă.

În această parte a cererii, sponsorul trebuie să revizuiască metodele disponibile de diagnosticare, prevenire sau tratament în UE, făcând trimitere la literatura științifică și medicală sau la alte informații relevante.

Dacă în prezent nu există alte metode, acest lucru trebuie precizat.

Metodele comune de diagnosticare, prevenire sau tratament (de exemplu chirurgia, radioterapia, dispozitivele medicale) care nu fac obiectul autorizației de comercializare pot fi considerate satisfăcătoare în cazul în care există consens între clinicienii din respectivul domeniu cu privire la valoarea respectivelor tratamente sau dacă există dovezi științifice cu privire la eficacitatea și siguranța lor. Pentru a evalua dacă o anumită metodă poate fi considerată satisfăcătoare, trebuie să se țină seama de experiența în ceea ce privește metoda, de rezultatele documentate și de alți factori, inclusiv dacă metoda este invazivă sau necesită spitalizare.

Revizuirea trebuie să includă, după caz:

- dispozitive medicale (inclusiv dispozitive medicale implantabile active) pe piața UE, în conformitate cu cadrul juridic relevant ⁽¹¹⁾;
- preparate magistrale sau oficinale, în cazul în care sunt bine-cunoscute și sigure, iar aceasta este o practică generală în UE ⁽¹²⁾;
- acolo unde este posibil, alte abordări pentru diagnosticarea, prevenirea sau tratarea bolii sau afecțiunii în cauză, cum ar fi regimul alimentar sau mijloacele fizice, care sunt utilizate în mod obișnuit în UE.

Revizuirea trebuie să facă trimitere la literatura științifică și medicală sau la orice alte informații relevante, de exemplu, orientări clinice elaborate de societățile medicale europene, dacă sunt disponibile.

În cazul produselor medicamentoase autorizate, revizuirea trebuie să le includă pe cele autorizate la nivel național în cel puțin un stat membru (proceduri descentralizate sau de recunoaștere reciprocă) sau de către Comisia Europeană (procedura centralizată), pentru afecțiunea ca atare, pentru o afecțiune mai amplă care include afecțiunea la care se referă cererea sau pentru același set de simptome. Trebuie să se furnizeze un tabel recapitulativ al tuturor produselor medicamentoase autorizate relevante, care să includă:

- denumirea inventată,
- statele membre în care sunt autorizate,
- titularul autorizației și
- indicația terapeutică autorizată.

Pentru dispozitivele medicale, trebuie să se furnizeze numele și utilizările autorizate.

2. **Justificarea motivului pentru care metodele nu sunt satisfăcătoare**

Sponsorul trebuie să justifice motivul pentru care metodele revizuite nu sunt considerate satisfăcătoare. Justificarea se poate baza pe informații clinice sau pe literatura științifică.

În cazul în care au fost deja autorizate produse medicamentoase pentru afecțiunea orfană propusă, acestea ar fi considerate „metode satisfăcătoare”, iar sponsorul trebuie să susțină „folosul semnificativ”. Atunci când există dovezi că preparatele magistrale sau oficinale sunt bine-cunoscute și sigure, iar aceasta este o practică generală în UE, sponsorul trebuie să abordeze metodele respective în această secțiune și să argumenteze de ce acestea nu sunt considerate „metode satisfăcătoare”. Dacă se completează această secțiune, nu este necesar să se completeze secțiunea D3 („Justificarea folosului semnificativ”).

3. **Justificarea folosului semnificativ**

Dacă există deja metode de diagnosticare, prevenire sau tratare a afecțiunii în cauză, sponsorul trebuie să ofere o justificare a motivului pentru care se susține că produsul medicamentos pentru care se cere desemnarea va fi de un folos semnificativ celor care suferă de această afecțiune. Această justificare trebuie să facă trimitere la literatura științifică corespunzătoare sau la rezultatele studiilor comparative definitive și preliminare. Dacă se completează această secțiune, nu este necesar să se completeze secțiunea D2 („Justificarea motivului pentru care metodele nu sunt considerate satisfăcătoare”).

⁽¹¹⁾ Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale, de modificare a Directivei 2001/83/CE, a Regulamentului (CE) nr. 178/2002 și a Regulamentului (CE) nr. 1223/2009 și de abrogare a Directivelor 90/385/CEE și 93/42/CEE ale Consiliului (JO L 117, 5.5.2017, p. 1).

⁽¹²⁾ A se vedea Avizul Comisiei (2016/C 424/03) din 18 noiembrie 2016.

La momentul desemnării, ipoteza unui folos semnificativ s-ar putea baza pe date non-clinice sau clinice preliminare în contextul specific al afecțiunii. Ipotezele privind folosul potențial trebuie să fie plauzibile și, dacă este posibil, să se bazeze pe principii farmacologice solide. Datele non-clinice și datele clinice preliminare trebuie adăugate ca dovezi justificative. În general, o demonstrație a unei eficacități mai mari și/sau a unui profil de siguranță îmbunătățit (și anume, un avantaj relevant din punct de vedere clinic) poate fi luată în considerare pentru a sprijini noțiunea de folos semnificativ. Dacă se susține existența unui folos semnificativ cu privire la o contribuție importantă la îngrijirea pacientului datorită unei aderențe semnificativ mai bune la tratament ca urmare a unei schimbări a formei farmaceutice, acesta trebuie să fie însoțit de o expunere privind dificultățile serioase și documentate legate de formularea existentă și de date care să demonstreze că produsul propus poate depăși astfel de dificultăți. În oricare dintre situații, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane va stabili dacă aceste ipoteze sunt sau nu plauzibile și dacă sunt însoțite în cerere de dovezi adecvate.

Având în vedere că mulți sponsori vor solicita desemnarea ca produs medicamentos orfan într-un stadiu incipient de dezvoltare, atunci când adesea nu sunt disponibile date comparative, trebuie să se furnizeze o revizuire critică prin care să se compare metode satisfăcătoare, explicându-se motivele pentru care se poate presupune existența unui folos semnificativ. Această revizuire trebuie să ia în considerare limitările și riscurile metodelor disponibile și să se concentreze asupra folosului preconizat pentru produsul propus.

Toate desemnările de produse medicamentoase ca fiind orfane sunt revizuite pentru a se asigura menținerea criteriilor înainte de acordarea unei autorizații de comercializare la momentul adoptării de către Comitetul pentru medicamente de uz uman al EMA. În acest stadiu, sponsorii produselor medicamentoase orfane desemnate vor trebui să demonstreze folosul semnificativ față de metodele actuale satisfăcătoare în vederea menținerii statutului de produs orfan. În acest scop, Comitetul pentru produse medicamentoase orfane va solicita mai multe date/dovezi pentru menținerea statutului de produs orfan comparativ cu desemnarea inițială.

Se recomandă în mod deosebit asistența în materie de protocol pentru a asigura dezvoltarea clinică adecvată a produsului medicamentos orfan. Asistența în materie de protocol trebuie să includă, de asemenea, orientări pentru a demonstra un folos semnificativ în raport cu metodele satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament.

Mai multe informații și exemple sunt disponibile în Avizul Comisiei (2016/C 424/03).

E. Descrierea etapei de realizare

1. Rezumatul realizării produsului

Solicitantul trebuie să descrie succint etapa actuală de realizare a produsului medicamentos orfan în UE, de exemplu cercetarea preliminară, detalii succinte privind dezvoltarea farmaceutică, formatul tabelar al investigației preclinice, investigația clinică, pregătirea finală a unui dosar de solicitare a autorizației de comercializare. Trebuie să se furnizeze detalii privind planurile de realizare propuse pentru afecțiunea orfană. Trebuie să se furnizeze informații cu privire la orice realizări propuse pentru alte indicații. Aceste informații trebuie furnizate sub forma unui rezumat de tip „broșură a investigatorului”. Nu este necesar să se prezinte rapoarte complete ale studiilor clinice și non-clinice, cu excepția cazului în care se solicită acest lucru.

Această secțiune trebuie să includă, de asemenea, informații din care să reiasă dacă sponsorul intenționează să solicite de la EMA asistență în materie de protocol. Trebuie să se furnizeze datele preconizate pentru depunerea cererii de asistență în materie de protocol și pentru depunerea cererii de autorizație de comercializare, dacă sunt cunoscute.

2. Detalii privind statutul de reglementare actual și istoricul comercializării în UE și în țările terțe

Trebuie să se furnizeze un rezumat al statutului de reglementare la nivel mondial și al istoricului de comercializare a produsului medicamentos. Acesta trebuie să includă, de exemplu, stadiul studiilor clinice și al cererii de comercializare, detalii privind indicațiile pentru care produsul medicamentos este aprobat în țări terțe, cererile anterioare de autorizare a comercializării și orice măsuri de reglementare nefavorabile care au fost luate în orice țară în ceea ce privește produsul medicamentos respectiv.

Această secțiune trebuie să includă, de asemenea, detalii care să precizeze dacă statutul de produs orfan a fost solicitat sau acordat pentru produsul respectiv în alte țări. În cazul în care statutul de produs orfan a fost acordat în altă parte, este util să se anexeze la cerere o copie a deciziei privind desemnarea ca produs orfan.

F. Bibliografie

Toate referințele publicate la care se face trimitere trebuie depuse împreună cu cererea. În cazul în care informațiile au fost descărcate sau extrase de pe un site web, trebuie notată data la care a fost accesat site-ul web respectiv.

Formatul preferat pentru corelarea literaturii publicate în cerere cuprinde autorul principal și anul, de exemplu (*Smith et al, 2002*).

G. Transferul desemnării unui produs medicamentos ca fiind orfan către un alt sponsor și schimbarea numelui sau a adresei sponsorului

1. Transferul desemnării unui produs medicamentos ca fiind orfan către un alt sponsor

Desemnarea unui produs medicamentos ca fiind orfan poate fi transferată unui alt sponsor în temeiul articolului 5 alineatul (11) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

La înaintarea cererii pentru autorizația de comercializare, solicitantul autorizației de comercializare și sponsorul produsului medicamentos orfan trebuie să fie același pentru a beneficia de stimulentele taxei pentru produse orfane. În acest scop, dacă este necesar, sponsorul poate solicita un transfer înainte de a depune cererea pentru autorizația de comercializare. Atât solicitantul, cât și sponsorul trebuie să fie stabiliți în UE.

Când depune o cerere de transfer, sponsorul actual trebuie să urmeze orientările procedurale de pe site-ul web al EMA. EMA nu va fi în măsură să emită un aviz cu privire la transfer în cazul în care cererea este incompletă sau completată incorect.

În termen de 30 de zile de la înaintarea cererii, EMA va transmite avizul său sponsorului actual și Comisiei.

Dacă este de acord cu transferul, Comisia va modifica decizia de acordare a desemnării ca produs medicamentos orfan. Transferul este valabil de la data la care Comisia notifică decizia modificată. De asemenea, Comisia va publica decizia în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane ⁽¹³⁾.

2. Modificarea numelui sau adresei sponsorului

O modificare a numelui sau a adresei unui sponsor existent nu necesită un nou act juridic, cu condiția ca sponsorul să rămână aceeași persoană sau entitate juridică.

Sponsorul trebuie să depună cererea în conformitate cu orientările procedurale de pe site-ul web al EMA. În special, sponsorul trebuie mai întâi să modifice datele relevante din lista termenilor controlați din cadrul serviciului EMA de gestionare a datelor organizației.

Aceste informații sunt păstrate de EMA și de Comisia Europeană. Modificările numelui sunt înregistrate în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane.

H. Modificarea unei desemnări existente

În cazuri excepționale, afecțiunea desemnată poate fi modificată, în conformitate cu Avizul Comisiei (2016/C 424/03). Pe durata realizării produsului, clasificarea unei boli se poate modifica, iar afecțiunea desemnată poate necesita modificări pentru a reflecta mai bine indicația pe care sponsorul intenționează să o solicite la momentul acordării autorizației de comercializare. Procedura de modificare este utilizată numai pentru modificările aduse clasificării unei boli. Ea nu poate fi utilizată pentru a extinde sau a restrânge afecțiunea orfană la cererea sponsorului. În acest scop, sponsorul trebuie să prezinte o cerere revizuită de desemnare ca produs medicamentos orfan înainte de a solicita o autorizație de comercializare. Sponsorul trebuie să actualizeze în consecință orice secțiune relevantă, de exemplu prevalența. Sponsorul trebuie să specifice referința pentru desemnarea existentă în secțiunea I.1.3.

Această procedură nu poate fi utilizată pentru alte modificări (de exemplu o nouă sare sau o nouă DCI) care nu afectează afecțiunea. În acest scop, trebuie depusă o nouă cerere.

O solicitare de modificare a unei afecțiuni desemnate existente este supusă aceluiași proces de evaluare aplicat unei desemnări noi. Solicitantul va trebui să demonstreze că sunt îndeplinite în continuare toate criteriile pentru desemnare. În cazul în care Comitetul pentru produse medicamentoase orfane este de acord cu cererea de modificare, Comisia va emite o nouă decizie, iar decizia inițială va fi abrogată automat.

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

ANEXA

Secțiunea I

Istoricul documentului

Versiune	Observații	Data
Prima propunere a Comisiei		7 aprilie 2000
Actualizarea 1	— Au fost incluse aspecte care trebuie luate în considerare cu privire la plauzibilitatea afecțiunilor și informații privind transferul desemnărilor	19 decembrie 2000
Actualizarea 2	— Adăugarea trimiterii la participarea Islandei și a Norvegiei la procesul de desemnare, Extinderea UE și trimiterea la Comunicarea Comisiei (2003/C 178/02)	24 februarie 2004
	— Actualizarea anexei în vederea extinderii	Octombrie 2006
Actualizarea 3	— Relaxarea obligației de a furniza copii pe suport de hârtie ale cererii; copie electronică suplimentară (CD-ROM)	Iulie 2007
Actualizarea 4	— S-a clarificat modul în care sponsorii trebuie să definească plauzibilitatea medicală și folosul semnificativ al produsului lor, a devenit posibilă depunerea unei cereri electronice, a cererii comune FDA-EMA sau a unei modificări a unei desemnări existente	Martie 2014
Actualizarea 5	— S-a abordat noua platformă online a EMA pentru depunerea cererilor de desemnare a produselor ca produse medicamentoase orfane și s-au adus clarificări prin Avizul Comisiei privind aplicarea articolelor 3, 5 și 7 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane (2016/C 424/03)	Decembrie 2021