

ZAWIADOMIENIE KOMISJI

Wytyczne dotyczące formatu i treści wniosków w sprawie przyznania oznaczenia jako sieroce produkty lecznicze oraz przeniesienia oznaczeń na innego sponsora

(2022/C 440/02)

WPROWADZENIE

Niniejsze wytyczne zawierają dodatkowe wskazówki dotyczące informacji, jakie sponsorzy muszą przedstawić przy składaniu wniosku o przyznanie oznaczenia produktu leczniczego jako sierocemu produktowi leczniczemu. Wytyczne te obejmują zarówno format, jak i treść wniosku i należy ich przestrzegać, chyba że istnieją uzasadnione powody, by odstąpić od ich stosowania.

Wytyczne należy czytać w połączeniu z aktualnymi informacjami i wytycznymi dotyczącymi formatu wniosków, dostępnymi na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) ⁽¹⁾. W wytycznych internetowych EMA szczegółowo wyjaśniono kroki, które należy wykonać przed złożeniem wniosku online za pośrednictwem platformy EMA – „IRIS” ⁽²⁾.

Każdy wniosek o przyznanie oznaczenia danego produktu leczniczego jako sierocemu produktowi leczniczemu musi zostać złożony do EMA i musi zawierać informacje określone w niniejszych wytycznych.

Sekcja G wytycznych zawiera wskazówki dotyczące przeniesienia oznaczenia sierocemu produktowi leczniczemu na innego sponsora oraz zmiany nazwy lub adresu sponsora.

Sekcja H zawiera porady dotyczące zmiany istniejącego oznaczenia sierocemu produktowi leczniczemu.

PODSTAWA PRAWNA

Zgodnie z art. 5 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 ⁽³⁾ w sprawie sierocych produktów leczniczych Komisja ma obowiązek, w porozumieniu z państwami członkowskimi, Agencją i zainteresowanymi stronami, opracować szczegółowe wytyczne co do:

- wymaganego formatu i treści wniosków o oznaczenie produktów leczniczych jako sierocych produktów leczniczych (art. 5 ust. 3) oraz
- formularzy i treści wniosków o przeniesienie oznaczenia na innego sponsora (art. 5 ust. 11).

Art. 4 tego samego rozporządzenia stanowi, że jednym z zadań Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych („Komitet”) jest wspieranie Komisji w sporządzaniu szczegółowych wytycznych. W rozporządzeniu Komisji (WE) nr 847/2000 z dnia 27 kwietnia 2000 r. ⁽⁴⁾ określono sposoby spełnienia kryteriów oznaczania sierocych produktów leczniczych oraz odniesiono się do dalszych wytycznych opracowanych na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. W zawiadomieniu Komisji (2016/C 424/03) z dnia 18 listopada 2016 r. ⁽⁵⁾ określono interpretacje Komisji dotyczące niektórych kwestii związanych z wdrożeniem przepisów dotyczących oznaczenia i wyłączności na rynku.

DEFINICJE

Zastosowanie mają definicje ustanowione w dyrektywie 2001/83/WE, rozporządzeniu (WE) nr 141/2000 i rozporządzeniu Komisji (WE) nr 847/2000.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en>

⁽²⁾ <https://iris.ema.europa.eu/>

⁽³⁾ Dz.U. L 18 z 22.1.2000, s. 1.

⁽⁴⁾ Dz.U. L 103 z 28.4.2000, s. 5.

⁽⁵⁾ Dz.U. C 424 z 16.11.2016, s. 3.

Do celów niniejszych wytycznych stosuje się następujące dodatkowe definicje:

- a) Stan chorobowy: wszelkie odchylenie od zwykłej struktury lub funkcji organizmu, przejawiające się charakterystycznym zestawem oznak i objawów (zwykle jest to rozpoznana odrębna choroba lub syndrom).
- b) Rzadki stan chorobowy: stan chorobowy zdefiniowany powyżej, spełniający kryteria określone w art. 3 rozporządzenia (WE) nr 141/2000. Należy również określić, czy dany produkt leczniczy objęty wnioskiem o przyznanie oznaczenia jest przeznaczony do diagnozowania stanu chorobowego, zapobiegania temu stanowi lub jego leczenia.
- c) Wskazanie lecznicze: proponowane wskazanie lub wskazania na potrzeby przyszłego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, opierające się na oczekiwaniach sponsora w momencie składania wniosku o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy. Każde przyszłe wskazanie lecznicze musi mieścić się w zakresie wyznaczonego „rzadkiego stanu chorobowego”. Wskazanie lecznicze przyznane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu lub rozszerzone wskazanie przyznane później będzie zależało od wyniku oceny danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności przedłożonych wraz z wnioskiem o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może ono różnić się od wskazania proponowanego w momencie składania wniosku o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy.

TERMINY SKŁADANIA WNIOSKÓW

Sponsor może złożyć wniosek o przyznanie oznaczenia produktu jako sierocemu produktowi leczniczemu na każdym etapie opracowywania produktu *przed* złożeniem wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Jeżeli jednak ten sam sponsor złożył już wniosek o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tego samego produktu leczniczego w dowolnym państwie członkowskim UE ⁽⁶⁾ lub centralnie za pośrednictwem EMA, wówczas produkt ten nie kwalifikuje się już do celów oznaczenia jako rzadki stan chorobowy, które obejmuje proponowane wskazanie lecznicze we wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, nawet jeżeli pozwolenie to nie zostało jeszcze wydane.

Zdecydowanie zachęca się sponsorów do zwracania się o bezpłatne spotkanie z EMA przed złożeniem wniosku o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy, zwłaszcza jeśli jest to ich pierwszy wniosek o przyznanie takiego oznaczenia.

W celu zsynchronizowania oceny wniosków o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy z posiedzeniami Komitetu ustalono terminy składania wniosków, publikowane na stronie internetowej EMA.

Sponsor może złożyć wniosek o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy w odniesieniu do już zatwierdzonego produktu leczniczego, pod warunkiem że wniosek ten dotyczy innego rzadkiego stanu chorobowego niż stan chorobowy podany w zatwierdzonym wskazaniu leczniczym. Jeżeli dany produkt posiada już pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jako produkt niebędący produktem sierocym, posiadacz pozwolenia musi złożyć wniosek o oddzielne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (z inną nazwą własną), które będzie obejmowało wyłącznie rzadki stan chorobowy.

O oznaczenie tego samego produktu, przeznaczonego do diagnozowania tego samego lub innego stanu chorobowego, zapobiegania mu lub jego leczenia może ubiegać się więcej niż jeden sponsor. Każdy sponsor musi wypełnić osobny wniosek.

JĘZYK

Cały wniosek powinien być sporządzony w języku angielskim. W przypadku odniesień bibliograficznych w innych językach należy w miarę możliwości dołączyć streszczenie w języku angielskim.

Przy składaniu wniosku należy również podać następujące informacje we wszystkich językach urzędowych UE oraz w języku islandzkim i norweskim:

- nazwa substancji czynnej (międzynarodowa niezastrzeżona nazwa (INN), jeśli jest dostępna, lub nazwa zwyczajowa);
- proponowany rzadki stan chorobowy.

⁽⁶⁾ UE należy rozumieć jako państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię.

INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY DOSTARCZYĆ

Wniosek powinien być podpisany elektronicznie przez sponsora z zaznaczeniem, że dostarczona dokumentacja jest kompletna i dokładna. Dokumentacja naukowa dostarczona wraz z wnioskiem (części A–E) zasadniczo powinna być stosunkowo krótka i zwięzła (maksymalnie 30 stron).

Jeżeli wnioskuje się o przyznanie oznaczenia w odniesieniu do więcej niż jednego rzadkiego stanu chorobowego w przypadku tego samego produktu, należy złożyć oddzielne wnioski w odniesieniu do każdego rzadkiego stanu chorobowego. Do tych celów każda inna „diagnoza” lub każde inne „leczenie” tego samego stanu chorobowego, lub każde inne „zapobieganie” temu samemu stanowi chorobowemu uważa się za odrębne rzadkie stany chorobowe i należy złożyć oddzielne wnioski o przyznanie oznaczenia.

Każdy wniosek o przyznanie oznaczenia musi zawierać pełne odniesienia bibliograficzne, zgodnie z wymogami prawnymi i wskazówkami proceduralnymi opublikowanymi na stronie internetowej EMA.

Potencjalni sponsorzy powinni zapoznać się z poradami proceduralnymi dostępnymi na publicznej stronie internetowej EMA oraz skontaktować się z EMA w przypadku jakichkolwiek wątpliwości lub potrzeby wyjaśnień.

INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY PODAĆ WE WNIOSKU

1. *Nazwa substancji czynnych*

Przed złożeniem wniosku każdą substancję czynną należy zarejestrować jako termin kontrolowany w ramach systemu EMA do zarządzania danymi dotyczącymi substancji, przy użyciu zalecanej międzynarodowej niezastrzeżonej nazwy (INN) tej substancji i, w stosownych przypadkach, z podaniem postaci soli lub hydratu tej substancji. Jeżeli nie istnieje zalecana INN, należy zastosować nazwę z Farmakopei Europejskiej lub, jeżeli substancja nie znajduje się w farmakopei, zwykłą nazwę zwyczajową. W przypadku braku nazwy zwyczajowej należy podać dokładne naukowe przeznaczenie. Substancje, które nie posiadają dokładnego naukowego przeznaczenia, powinny być opisane stwierdzeniem, jak i z czego zostały przygotowane, wraz z wszelkimi innymi istotnymi informacjami szczegółowymi. W przypadku gdy substancja czynna ma pochodzenie biologiczne, należy określić, jakie układy komórek lub układy ekspresji zostały użyte.

W przypadku gdy składnik czynny jest pochodzenia roślinnego, deklaracja dotycząca substancji czynnej powinna być zgodna z wytycznymi dotyczącymi jakości ziołowych produktów leczniczych.

2. *Proponowany rzadki stan chorobowy*

Sponsor powinien przedstawić szczegółowe informacje na temat proponowanego rzadkiego stanu chorobowego, o którego oznaczenie się ubiega, określając, czy dany produkt leczniczy służy do diagnozowania tego stanu, zapobiegania temu stanowi czy jego leczenia. Należy zauważyć, że zakres proponowanego rzadkiego stanu chorobowego może być szerszy niż proponowane wskazanie lecznicze (zob. definicje powyżej).

Jeżeli wnioskuje się o przyznanie oznaczenia w odniesieniu do więcej niż jednego rzadkiego stanu chorobowego w przypadku tego samego produktu, należy złożyć oddzielne wnioski w odniesieniu do każdego stanu chorobowego.

3. *Nazwa własna, moc, postać farmaceutyczna i droga podania*

W miarę możliwości należy przedstawić szczegółowe dane dotyczące proponowanej nazwy własnej, mocy (ilościowe dane szczegółowe dotyczące składnika czynnego), postaci farmaceutycznej i drogi podania sierocego produktu leczniczego. W przypadku produktów, które są na wczesnym etapie opracowywania, może to być niemożliwe.

4. *Sponsor/osoba wyznaczona do kontaktów*

Przed złożeniem wniosku należy podać nazwisko lub nazwę przedsiębiorstwa oraz adres siedziby sponsora jako termin kontrolowany w ramach systemu EMA do zarządzania danymi organizacji. Wnioskodawcy należący do tej samej grupy przedsiębiorstw liczą się jako jeden sponsor.

Sponsor musi mieć siedzibę w UE i musi przedstawić dokumentację wskazującą na jego stały adres w UE.

Podmiot prowadzący badania naukowe na zlecenie może być sponsorem sierociego produktu leczniczego, pod warunkiem że ma siedzibę w UE, zgodnie z wymogami rozporządzenia (WE) nr 141/2000.

Sponsor musi wskazać osobę upoważnioną do kontaktowania się z EMA w jego imieniu podczas procedury przyznawania oznaczenia. Sponsor powinien podać dane kontaktowe (numer telefonu w UE i adres e-mail) na wypadek wszelkich zapytań zgłaszanych przez pacjentów, pracowników służby zdrowia lub inne zainteresowane strony po przyznaniu oznaczenia. Na potrzeby tych interakcji po przyznaniu oznaczenia zaleca się podanie niespersonalizowanego/ogólnego firmowego adresu e-mail, a nie adresu związanego z konkretną osobą.

INFORMACJE, KTÓRE NALEŻY PODAĆ W CZĘŚCI NAUKOWEJ WNIOSKU

Do każdego wniosku należy dołączyć wykaz skrótów. Należy przedstawić przegląd odpowiedniej literatury naukowej, poprzez go opublikowanymi źródłami i podać odniesienia do nich. Należy podać następujące informacje:

A. **Opis stanu chorobowego**

1. *Szczegółowe informacje na temat rzadkiego stanu chorobowego*

Należy podać precyzyjny opis choroby lub stanu chorobowego, które produkt leczniczy ma diagnozować, którym ma zapobiegać lub które ma leczyć. Opis ten należy sporządzić na podstawie opublikowanych źródeł. Należy podać szczegółowe informacje na temat przyczyn i objawów.

Rzadki stan chorobowy może obejmować szerszą populację niż populacja określona przez proponowane wskazanie lecznicze. Ta szersza populacja powinna być podstawą do oszacowania częstości występowania.

W trakcie procesu przyznawania oznaczenia Komitet może zmienić rzadki stan chorobowy będący przedmiotem wniosku o przyznanie oznaczenia. Ponadto oznaczony rzadki stan chorobowy pozostaje bez uszczerbku dla ostatecznych wskazań leczniczych, które zostaną uzgodnione w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2. *Medyczna wiarygodność wniosków*

W tej sekcji, którą należy wypełnić w przypadku wszystkich wniosków, należy przedstawić szczegółowe uzasadnienie stosowania produktu leczniczego w proponowanym rzadkim stanie chorobowym. Uzasadnienie to powinno zawierać opis produktu leczniczego oraz omówienie jego mechanizmu działania, o ile jest on znany. Aby uzasadnić opracowanie danego produktu w odniesieniu do danego stanu chorobowego, wymaga się zazwyczaj przedstawienia danych nieklinicznych lub wstępnych danych klinicznych. W miarę możliwości należy zawrzeć opis wyników badań nieklinicznych z udziałem konkretnego produktu w modelach konkretnego stanu chorobowego wskazanego we wniosku lub opis wstępnych danych klinicznych u pacjentów, u których występuje ten stan. Wniosek powinien zawierać sprawozdania z badań przeprowadzonych przez sponsora, potwierdzające stosowanie produktu w odniesieniu do stanu chorobowego będącego przedmiotem wniosku, o ile takie sprawozdania są dostępne. W momencie składania wniosku należy przedstawić cel, metodykę, wyniki wszystkich istotnych badań itp.

W przypadku gdy proponowany rzadki stan chorobowy odnosi się do podzbioru określonego stanu chorobowego, w tej sekcji należy uzasadnić, dlaczego ograniczenie stosowania produktu leczniczego do tego podzbioru jest uzasadnione z punktu widzenia wiarygodności medycznej. Należy również opisać metody lub kryteria stosowane do wyodrębnienia tego podzbioru populacji.

Przy definiowaniu stanu chorobowego należy wziąć pod uwagę wymienione niżej kwestie. Dotyczą one w szczególności tego, co stanowi ważny stan chorobowy, co byłoby uważane za nieważne podzbiory w ramach danego stanu chorobowego oraz w jaki sposób elementy te są powiązane z istniejącymi metodami leczenia, znaczącą korzyścią nowych metod leczenia oraz z proponowanym wskazaniem leczniczym.

Wymogi ogólne

Za ważne stany chorobowe uznawane byłyby zasadniczo uznane odrębne jednostki medyczne. Jednostki takie byłyby zazwyczaj definiowane pod względem ich specyficznych cech, np. cech patofizjologicznych, histopatologicznych, podtypu genetycznego/cech genomicznych i klinicznych. Samo istnienie podzbioru pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z produktu (jak określono w proponowanym wskazaniu leczniczym), zasadniczo nie byłoby akceptowalnym kryterium definiującym odrębny stan chorobowy.

Cechy definiujące odrębny stan chorobowy powinny służyć określeniu grupy pacjentów, w przypadku których opracowanie produktu leczniczego jest zasadne, z uwzględnieniem patogenezы stanu chorobowego oraz dowodów i założeń farmakodynamicznych. Różne stopnie nasilenia lub stadia choroby nie byłyby na ogół uznawane za odrębne stany chorobowe. To właśnie ten szerszy zakres stanu chorobowego powinien być brany pod uwagę do celów spełnienia kryteriów przyznania oznaczenia.

Szczególne względy

- a) Biorąc pod uwagę powyższe wymagania ogólne, należałoby przedstawić przekonujące argumenty w celu wykazania medycznej wiarygodności każdego proponowanego podzbioru oraz uzasadnienia wyłączenia większej populacji. Podzbiór stanu chorobowego, którego częstość występowania, w ujęciu całościowym, jest większa niż 5 na 10 000, można wyjątkowo uznać za ważny stan chorobowy, jeżeli pacjenci w danym podzbiorze mają swoiste i niepowtarzalne, możliwe do oceny cechy, w wiarygodny sposób łączące się z danym stanem chorobowym i jeżeli takie cechy są istotnym warunkiem działania danego produktu leczniczego. W szczególności podtyp lub profil genetyczny lub cechy patofizjologiczne występujące w danym podzbiorze powinny być ściśle powiązane z działaniem diagnostycznym, zapobiegawczym lub leczniczym danego produktu leczniczego w taki sposób, aby brak tych cech u osób dotkniętych tym samym stanem chorobowym powodował nieskuteczność danego produktu.
- b) U pacjentów może występować więcej niż jeden stan chorobowy. Ogólnie rzecz biorąc, jednoczesne występowanie dwóch (lub większej liczby) współistniejących stanów chorobowych nie byłoby uznane za ważny stan chorobowy. Sytuację taką można by jednak dopuścić, gdyby w wyniku takiego jednoczesnego występowania powstała pewna nowa i możliwa do oceny cecha, która ma istotne znaczenie dla efektu farmakologicznego i wyniku medycznego.
- c) W rzadkich przypadkach można uznać, że dana metoda leczenia definiuje odrębny stan chorobowy. Mogłoby to dotyczyć produktów niezbędnych w procedurach medycznych, niezależnie od konkretnego występującego stanu chorobowego.

3. **Uzasadnienie stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego chroniczny ubytek zdrowia**

- a) W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 3 ust. 1 lit. a) akapit pierwszy rozporządzenia (WE) 141/2000 należy przedstawić oświadczenie wyjaśniające zagrażający życiu lub powodujący chroniczny ubytek zdrowia charakter stanu chorobowego, poparte źródłami naukowymi lub medycznymi.
- b) W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 3 ust. 1 lit. a) akapit drugi rozporządzenia (WE) 141/2000 należy przedstawić oświadczenie wyjaśniające zagrażający życiu lub powodujący poważny ubytek zdrowia, lub poważny i chroniczny charakter stanu chorobowego, poparte źródłami naukowymi lub medycznymi.

B. **Częstość występowania stanu chorobowego ⁽⁷⁾**

W przypadku ubiegania się o przyznanie oznaczenia na podstawie art. 3 ust. 1 lit. a) akapit pierwszy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 informacje na temat częstości występowania danego stanu chorobowego lub choroby w UE należy przedstawić zgodnie z wymogami określonymi w rozporządzeniu Komisji (WE) nr 847/2000. We wniosku należy podać częstość występowania stanu chorobowego (liczbę osób dotkniętych stanem chorobowym w określonym momencie w danej populacji w UE ⁽⁸⁾ w momencie składania wniosku o przyznanie oznaczenia) i należy ją obliczyć w odniesieniu do stanu chorobowego będącego przedmiotem wniosku o przyznanie oznaczenia. Należy jasno opisać metodę obliczeń.

⁽⁷⁾ Wyraz „stan chorobowy” zastosowano w tym rozporządzeniu.

⁽⁸⁾ Do celów przyznania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy liczbę osób dotkniętych stanem chorobowym w UE należy obliczyć na podstawie populacji państw członkowskich UE oraz Islandii, Liechtensteinu i Norwegii.

Przed wypełnieniem tej sekcji wniosku sponsorom zaleca się zapoznanie z wytycznymi Komitetu „Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation” [Kwestie, jakie należy wziąć pod uwagę przy szacowaniu i zgłaszaniu częstości występowania stanu chorobowego do celów przyznania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy] ⁽⁹⁾.

1. Częstość występowania rzadkich chorób lub stanów chorobowych w UE

1.1. Informacje referencyjne

Informacje powinny obejmować kompleksowy przegląd oficjalnych źródeł (w tym źródeł takich jak recenzowane artykuły epidemiologiczne i medyczne, bazy danych i rejestry), które wykazują, że choroba lub stan chorobowy, w przypadku których produkt leczniczy miałby być podawany, występuje u nie więcej niż pięciu na 10 000 osób w UE w momencie składania wniosku. Informacje te powinny, w miarę możliwości, wyraźnie ilustrować częstość występowania danego stanu chorobowego w UE (w jak największej liczbie państw członkowskich) i powinny zawierać wniosek dotyczący szacunkowej częstości występowania na 10 000 osób w UE w momencie składania wniosku o przyznanie oznaczenia.

W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do diagnozowania lub zapobiegania stanom chorobowym, obliczenie częstości występowania powinno być oparte na populacji, w której zgodnie z oczekiwaniami produkt będzie podawany w skali roku.

Sponsor powinien wyraźnie wyjaśnić, w jaki sposób obliczono szacunkową częstość występowania, wskazując metody i wyniki zarówno w odniesieniu do identyfikacji danych/informacji źródłowych (recenzowane artykuły, bazy danych i rejestry), jak i do obliczania częstości występowania (zob. „Kwestie, jakie należy wziąć pod uwagę przy szacowaniu i zgłaszaniu częstości występowania stanu chorobowego do celów przyznania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy”) ⁽¹⁰⁾.

Odniesienia do literatury medycznej i epidemiologicznej, baz danych, rejestrów i innych źródeł informacji wykorzystywanych do oszacowania częstości występowania należy przedstawić w formie tabeli, podając najistotniejsze informacje i wyniki każdego badania, takie jak charakterystyka i wielkość badanej populacji, definicja przypadku itp. Jeżeli nie są dostępne aktualne, oparte na dowodach źródła, sponsor powinien przedstawić jasne uzasadnienie założenia, że dana choroba lub dany stan chorobowy będą spełniały kryteria częstości występowania stanu rzadkiego w momencie składania wniosku. W tym celu sponsor powinien przedstawić i omówić rozwój tendencji w czasie pod względem zapadalności lub wydłużenia czasu trwania stanu chorobowego w związku z poprawą wyników leczenia.

1.2. Informacje z baz danych dotyczących chorób rzadkich

Należy przedstawić informacje z odpowiednich źródeł danych, w tym z baz danych i rejestrów w UE, jeżeli są one dostępne. W przypadku gdy istniejąca baza danych odnosi się do częstości występowania choroby lub stanu chorobowego w jednym państwie członkowskim, należy przedstawić wyjaśnienie, dlaczego można dokonać ekstrapolacji tych danych na inne państwa członkowskie, z uwzględnieniem ewentualnych różnic etnicznych i kulturowych.

Jeżeli w przypadku braku danych epidemiologicznych lub baz danych i rejestrów w UE dostępne są jedynie opisy przypadków choroby, można odnieść się do danych epidemiologicznych i baz danych dostępnych w państwach trzecich pod warunkiem podania objaśnienia ekstrapolacji na populację UE.

2. Częstość występowania i zapadalność danego stanu chorobowego w UE

W przypadku ubiegania się o przyznanie oznaczenia na podstawie art. 3 ust. 1 lit. a) akapit drugi sponsor powinien przedstawić dane dotyczące częstości występowania i zapadalności danego stanu chorobowego w UE w momencie składania wniosku o przyznanie oznaczenia w celach informacyjnych.

C. Potencjalny zwrot z inwestycji

W przypadku wniosków opartych na art. 3 ust. 1 lit. a) akapit drugi rozporządzenia (WE) nr 141/2000, tj. w sytuacji, gdy bez zachęt jest mało prawdopodobne, aby wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu w UE przyniosło wystarczający zysk, aby uzasadnić niezbędne inwestycje, dostarczone informacje powinny być zgodne z art. 2 ust. 2 rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000.

⁽⁹⁾ Kwestie, jakie należy wziąć pod uwagę przy szacowaniu i zgłaszaniu częstości występowania stanu chorobowego do celów przyznania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy. 20 czerwca 2019 r., EMA/COMP/436/01 Rev. 1.

⁽¹⁰⁾ Zob. przypis 7.

Koszty i przychody należy wyszczególnić w ramach podpozycji wymienionych poniżej.

1. Dotacje i bodźce podatkowe – dotacje, bodźce podatkowe lub inne formy zwrotu kosztów otrzymane w UE lub w państwach trzecich.
2. Dotychczasowe i przyszłe koszty prac rozwojowych – szczegółowe informacje dotyczące kosztów już poniesionych w związku z opracowywaniem produktu leczniczego oraz oświadczenie i wyjaśnienie wszystkich kosztów prac rozwojowych, które sponsor spodziewa się ponieść po złożeniu wniosku.

Szczegółowe informacje dotyczące dotychczasowych kosztów powinny obejmować m.in.: badania przedkliniczne, badania kliniczne, badania postaci użytkowych, badania stabilności, przeglądy literatury, spotkania z organami regulacyjnymi, koszty dostarczenia produktu leczniczego oraz przygotowania wniosku. Dostarczone informacje powinny obejmować liczbę badań lub dochodzeń przeprowadzonych w każdym przypadku, czas trwania i harmonogram każdego badania lub czynności, liczbę pacjentów lub zwierząt zaangażowanych w każde badanie lub czynność oraz liczbę poświęconych godzin pracy.

W przypadku gdy w odniesieniu do danego produktu leczniczego zatwierdzono już wskazanie lub rozważa się zatwierdzenie przynajmniej jednego wskazania, zestawienie kosztów powinno zawierać jasne stwierdzenie i wyjaśnienie metody zastosowanej do podziału kosztów prac rozwojowych pomiędzy różne wskazania.

3. Koszty produkcji i wprowadzania do obrotu – zestawienie i wyjaśnienie wszystkich kosztów produkcji i wprowadzania do obrotu, które sponsor poniósł w przeszłości i spodziewa się ponieść w ciągu pierwszych 10 lat po wydaniu zezwolenia.
4. Przewidywane przychody – oszacowanie i uzasadnienie przewidywanych dochodów ze sprzedaży produktu leczniczego w UE w ciągu pierwszych 10 lat po zatwierdzeniu.
5. Poświadczenie przez biegłego rewidenta – podpisane oświadczenie, że wszystkie dane dotyczące kosztów i przychodów zostały obliczone zgodnie z ogólnie przyjętymi praktykami rachunkowości i zostały poświadczone przez biegłego rewidenta w UE.

D. Inne metody diagnozowania stanu chorobowego, zapobiegania temu stanowi lub jego leczenia

Zgodnie z art. 3 ust. 1 lit. b) rozporządzenia (WE) nr 141/2000 i art. 2 ust. 3 rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000 sponsor jest odpowiedzialny za ustalenie, że nie istnieje zadowalająca metoda diagnozowania danego stanu chorobowego, zapobiegania temu stanowi lub jego leczenia, lub, jeżeli istnieje już taka metoda, że produkt leczniczy przyniesie znaczącą korzyść pacjentom, u których występuje ten stan.

Sekcję D.1 („Informacje o wszelkich istniejących metodach diagnozowania, zapobiegania lub leczenia”) należy wypełnić w przypadku wszystkich wniosków. Sekcja D.2 („Uzasadnienie, dlaczego danych metod nie uznaje się za zadowalające”) i sekcja D.3 („Uzasadnienie znaczących korzyści”) wzajemnie się wykluczają i należy wypełnić tylko jedną z nich.

1. Informacje o wszelkich istniejących metodach diagnozowania, zapobiegania lub leczenia

Zgodnie z art. 2 ust. 3 lit. a) rozporządzenia Komisji (WE) nr 847/2000, jeżeli istnieją już produkty lecznicze służące do diagnozowania rzadkiego stanu chorobowego, zapobiegania temu stanowi lub jego leczenia, należy przedstawić uzasadnienie, dlaczego istniejących metod nie uznaje się za zadowalające lub dlaczego nowy produkt leczniczy przyniesie znaczącą korzyść tym, u których występuje ten stan.

W tej części wniosku sponsor powinien dokonać przeglądu dostępnych w UE metod diagnozowania, zapobiegania lub leczenia, odwołując się do literatury naukowej i medycznej lub innych istotnych informacji.

Jeżeli obecnie nie istnieją inne metody, należy to zaznaczyć.

Powszechnie stosowane metody diagnozowania, zapobiegania lub leczenia (np. chirurgia, radioterapia lub wyroby medyczne) nieposiadające pozwoleń na dopuszczenie do obrotu można uznać za zadowalające, jeżeli istnieje konsensus wśród klinicystów w danej dziedzinie co do wartości takiego leczenia lub jeżeli istnieją dowody naukowe potwierdzające wartość takich metod. Przy ocenie, czy daną metodę można uznać za zadowalającą, należy uwzględnić doświadczenie w jej stosowaniu, udokumentowane wyniki oraz inne czynniki, w tym to, czy dana metoda jest inwazyjna lub wymaga hospitalizacji.

Przegląd powinien obejmować, w stosownych przypadkach:

- wyroby medyczne (w tym aktywne wyroby medyczne do implantacji) na rynku UE, zgodnie z odpowiednimi ramami prawnymi ⁽¹⁾;
- leki recepturowe lub leki apteczne, jeśli są dobrze znane i bezpieczne i wchodzą w zakres powszechnej praktyki w UE ⁽²⁾;
- w miarę możliwości inne podejścia do diagnozowania danej choroby lub danego stanu chorobowego, zapobiegania im lub ich leczenia, takie jak dieta lub środki fizyczne, które są powszechnie stosowane w UE.

W przeglądzie należy odwołać się do literatury naukowej i medycznej lub innych istotnych informacji, np. wytycznych klinicznych europejskich towarzystw medycznych, jeśli są dostępne.

W przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przegląd powinien obejmować produkty dopuszczone do obrotu krajowego w co najmniej jednym państwie członkowskim (procedura zdecentralizowana lub wzajemnego uznania) lub przez Komisję Europejską (procedura scentralizowana), w odniesieniu do danego stanu chorobowego jako takiego, w odniesieniu do stanu chorobowego o szerszym zakresie obejmującego stan chorobowy, którego dotyczy wnioski, lub w odniesieniu do tego samego zespołu objawów. Należy przedstawić tabelę przeglądową wszystkich istotnych dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, zawierającą następujące informacje:

- nazwę własną;
- państwa członkowskie, w których dany produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu;
- posiadacza pozwolenia; oraz
- zatwierdzone wskazanie lecznicze.

W przypadku wyrobów medycznych należy podać nazwę i zatwierdzone zastosowania.

2. *Uzasadnienie, dlaczego metody nie są zadowalające*

Sponsor powinien przedstawić uzasadnienie, dlaczego metod poddanych przeglądowi nie uznaje się za zadowalające. Uzasadnienie to może być oparte na informacjach klinicznych lub na literaturze naukowej.

Jeżeli produkty lecznicze zostały już dopuszczone do obrotu w odniesieniu do proponowanego rzadkiego stanu chorobowego, będą one postrzegane jako „metody zadowalające”, a sponsor będzie zobowiązany do przedstawienia argumentów dotyczących „znaczącej korzyści”. Jeżeli istnieją dowody potwierdzające, że istnieją leki recepturowe lub leki apteczne, które są dobrze znane i bezpieczne i wchodzą w zakres powszechnej praktyki w UE, oczekuje się, że sponsor odniesie się do tych metod w tej sekcji i omówi, dlaczego nie uważa się ich za „metody zadowalające”. Jeśli ta sekcja jest wypełniona, nie ma potrzeby wypełniania sekcji D3 („Uzasadnienie znaczących korzyści”).

3. *Uzasadnienie znaczących korzyści*

Jeżeli istnieją już metody diagnozowania danego stanu chorobowego, zapobiegania temu stanowi lub jego leczenia, sponsor powinien przedstawić uzasadnienie założenia, że produkt leczniczy, o którego oznaczenie się ubiega, przyniesie znaczącą korzyść osobom, u których występuje ten stan. Uzasadnienie to powinno zawierać odniesienie do odpowiedniej literatury naukowej lub do wyników ostatecznych i wstępnych badań porównawczych. Jeżeli ta sekcja jest wypełniona, nie ma potrzeby wypełniania sekcji D.2 („Uzasadnienie, dlaczego danych metod nie uznaje się za zadowalające”).

⁽¹⁾ Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylecia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG (Dz.U. L 117 z 5.5.2017, s. 1).

⁽²⁾ Zob. zawiadomienie Komisji (2016/C 424/03) z dnia 18 listopada 2016 r.

W momencie oznaczenia założenie znaczącej korzyści może być oparte na nieklinicznych lub wstępnych danych klinicznych w specyficznym kontekście danego stanu chorobowego. Założenia dotyczące potencjalnych korzyści powinny być wiarygodne i w miarę możliwości oparte na solidnych zasadach farmakologicznych. Jako dowody potwierdzające należy dodać dane niekliniczne i wstępne dane kliniczne. Ogólnie rzecz biorąc, wykazanie większej skuteczności lub poprawy profilu bezpieczeństwa (tj. korzyści o znaczeniu klinicznym) można uznać za potwierdzenie pojęcia znaczącej korzyści. W przypadku gdy argumentem przemawiającym za znaczącą korzyścią jest istotny wkład w opiekę nad pacjentem wynikający ze znacznej poprawy przestrzegania zasad leczenia w związku ze zmianą postaci farmaceutycznej, argument ten należy poprzeć opisem poważnych i udokumentowanych trudności związanych z istniejącą postacią użytkową oraz danymi wykazującymi, że dzięki proponowanemu produktowi można przezwyciężyć takie trudności. We wszystkich przypadkach Komitet określi, czy założenia te są wiarygodne i poparte we wniosku odpowiednimi dowodami.

Ponieważ wielu sponsorów ubiega się o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy na wczesnym etapie opracowywania, kiedy dane porównawcze często nie są dostępne, należy przedstawić krytyczny przegląd porównujący zadowalające metody i wyjaśniający, dlaczego można założyć istnienie znaczącej korzyści. W przeglądzie tym należy uwzględnić ograniczenia i ryzyko związane z dostępnymi metodami oraz skupić się na korzyściach, jakich oczekuje się po zastosowaniu proponowanego produktu.

Przeglądowi poddawane są wszystkie przypadki przyznania oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy, aby zapewnić zachowanie kryteriów przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyjęcia opinii przez Komitet EMA ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Na tym etapie sponsorzy oznaczonych sierocych produktów leczniczych będą musieli wykazać znaczące korzyści w stosunku do obecnie zadowalających metod w celu utrzymania statusu sierociego produktu leczniczego. W związku z tym, na potrzeby utrzymania statusu sierociego produktu leczniczego, Komitet będzie wymagał przedstawienia danych/dowodów na poziomie wyższym niż w przypadku wstępnego oznaczenia.

Aby zapewnić właściwe opracowanie sierociego produktu leczniczego, zdecydowanie zaleca się skorzystanie z pomocy w przygotowaniu protokołu. Pomoc ta powinna także obejmować wytyczne dotyczące wykazania znaczącej korzyści w porównaniu z zadowalającymi metodami diagnozowania, zapobiegania lub leczenia.

Więcej informacji i przykładów można znaleźć w zawiadomieniu Komisji (2016/C 424/03).

E. Opis etapu opracowywania

1. Streszczenie procesu opracowywania produktu

Wnioskodawca powinien zwięźle opisać bieżący stan opracowywania sierociego produktu leczniczego w UE, np. badania wstępne, zwięźle informacje dotyczące rozwoju leków, badania przedkliniczne przedstawione w formie tabelarycznej, badania kliniczne, ostateczne przygotowanie dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Należy przedstawić informacje na temat proponowanych planów opracowywania produktów w odniesieniu do danego rzadkiego stanu chorobowego. Należy dostarczyć informacje o wszelkich proponowanych zmianach w innych wskazaniach. Informacje te należy dostarczyć w formie streszczenia w stylu „broszury badacza”. Nie trzeba dostarczać pełnych sprawozdań z badań nieklinicznych i klinicznych, chyba że są wymagane.

W tej sekcji ta powinny znaleźć się również informacje o tym, czy sponsor zamierza zwrócić się do EMA o pomoc w przygotowaniu protokołu. Należy podać przewidywane daty złożenia wniosku o pomoc w przygotowaniu protokołu i wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli są znane.

2. Informacje dotyczące aktualnego statusu prawnego i historii wprowadzania do obrotu w UE i państwach trzecich

Należy przedstawić podsumowanie statusu prawnego produktu leczniczego na świecie i historii jego wprowadzania do obrotu. Powinno ono obejmować na przykład badania kliniczne i status wniosku o dopuszczenie do obrotu, szczegóły dotyczące wskazań, dla których produkt leczniczy jest zatwierdzony w państwach trzecich, poprzednie wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz wszelkie negatywne działania regulacyjne podjęte wobec produktu leczniczego w jakimkolwiek kraju.

W tej sekcji powinny znaleźć się również informacje o tym, czy w innych krajach złożono wniosek o przyznanie statusu sierociego produktu leczniczego. Jeśli status sierociego produktu leczniczego został przyznany w innym miejscu, warto dołączyć do wniosku kopię decyzji o przyznaniu oznaczenia sierociego produktu leczniczego.

F. Bibliografia

Do wniosku należy dołączyć wykaz wszystkich przywołanych publikacji. Jeśli informacje pobrano lub pozyskano ze strony internetowej, należy odnotować datę wejścia na tę stronę.

Preferowany format odesłań do opublikowanej literatury we wniosku to odesłanie do głównego autora i roku, np. (Smith i in., 2002).

G. Przeniesienie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy na innego sponsora oraz zmiana nazwy lub adresu sponsora

1. Przeniesienie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy na innego sponsora

Zgodnie z art. 5 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 istnieje możliwość przeniesienia oznaczenia sierociego produktu leczniczego na innego sponsora.

W momencie składania wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wnioskodawca i sponsor sierociego produktu leczniczego muszą być tym samym podmiotem, aby móc skorzystać z zachęty w zakresie opłat dotyczących sierocych produktów leczniczych. W tym celu, w razie potrzeby, sponsor może wystąpić o przeniesienie przed złożeniem wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zarówno wnioskodawca, jak i sponsor muszą mieć siedzibę w UE.

Składając wniosek o przeniesienie, obecny sponsor powinien postępować zgodnie z wytycznymi proceduralnymi zamieszczonymi na stronie internetowej EMA. EMA nie będzie mogła wydać opinii na temat transferu, jeśli wniosek jest niekompletny lub wypełniony nieprawidłowo.

W ciągu 30 dni od złożenia wniosku EMA prześle swoją opinię aktualnemu sponsorowi i Komisji.

Jeśli EMA wyrazi zgodę na przeniesienie, Komisja zmieni decyzję przyznającą oznaczenie jako sierocy produkt leczniczy. Przeniesienie jest ważne od daty powiadomienia przez Komisję o zmienionej decyzji. Komisja opublikuje również decyzję w sprawie wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych ⁽¹³⁾.

2. Zmiana nazwy lub adresu sponsora

Zmiana nazwy lub adresu obecnego sponsora nie wymaga nowego aktu prawnego, o ile sponsor pozostaje tą samą osobą lub podmiotem prawnym.

Sponsor powinien złożyć wniosek zgodnie z wytycznymi proceduralnymi zamieszczonymi na stronie internetowej EMA. W szczególności sponsor musi najpierw zmienić odpowiednie dane w wykazie terminów kontrolowanych w systemie EMA do zarządzania danymi organizacji.

Informacje te przechowuje EMA i Komisja Europejska. Zmiany nazw są odnotowywane we wspólnotowym rejestrze sierocych produktów leczniczych.

H. Zmiana dotychczasowego oznaczenia

Zgodnie z zawiadomieniem Komisji (2016/C 424/03) w wyjątkowych przypadkach istnieje możliwość zmiany oznaczonego stanu chorobowego. W trakcie opracowywania produktu klasyfikacja choroby może ulec zmianie, co może wiązać się z koniecznością modyfikacji oznaczonego stanu chorobowego, aby lepiej odzwierciedlić wskazanie, o które sponsor zamierza wnioskować w momencie uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Procedura zmiany ma zastosowanie wyłącznie w przypadku zmian w klasyfikacji choroby. Nie można jej stosować do celów rozszerzenia lub zawężenia zakresu rzadkiego stanu chorobowego na wniosek sponsora. W tym celu sponsor powinien złożyć zmieniony wniosek o przyznanie oznaczenia jako sierocy produkt leczniczy przed złożeniem wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Sponsor powinien odpowiednio zaktualizować wszystkie istotne sekcje, np. częstość występowania. Powinien również podać odniesienie do istniejącego oznaczenia w sekcji I.1.3.

Procedury tej nie można stosować w przypadku innych zmian (np. nowa sól lub nowa INN), które nie mają wpływu na dany stan chorobowy. W tym celu należy złożyć nowy wniosek.

Wniosek o zmianę istniejącego oznaczonego stanu chorobowego przechodzi taki sam proces oceny jak nowe oznaczenie. Wnioskodawca będzie musiał wykazać, że wszystkie kryteria oznaczenia są nadal spełnione. Jeżeli Komitet rozpatrzy pozytywnie wniosek o zmianę, Komisja wyda nową decyzję, a pierwotna decyzja zostanie automatycznie uchylona.

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

ZAŁĄCZNIK

Sekcja I

Historia dokumentu

Wersja	Uwagi	Data
Pierwszy wniosek Komisji		7 kwietnia 2000 r.
Aktualizacja 1	— Dodano zagadnienia do uwzględnienia dotyczące wiarygodności warunków i informacji dotyczących przeniesienia oznaczeń.	19 grudnia 2000 r.
Aktualizacja 2	— Dodano odniesienia do udziału Islandii i Norwegii w procesie przyznawania oznaczenia, rozszerzenia UE oraz odniesienia do komunikatu Komisji (2003/C 178/02).	24 lutego 2004 r.
	— Aktualizacja załącznika w związku z rozszerzeniem	Październik 2006 r.
Aktualizacja 3	— Złagodzenie obowiązku dostarczania papierowych kopii wniosku; dodatkowa kopia elektroniczna (CD-ROM).	Lipiec 2007 r.
Aktualizacja 4	— Wyjaśniono, w jaki sposób sponsorzy powinni zdefiniować wiarygodność medyczną i znaczącą korzyść swojego produktu, umożliwiono złożenie wniosku elektronicznego, wspólnego wniosku FDA-EMA lub dokonanie zmiany istniejącego oznaczenia.	Marzec 2014 r.
Aktualizacja 5	— Omówiono temat nowej platformy internetowej EMA do składania wniosków o przyznanie oznaczenia jako sieroce produkty lecznicze oraz wyjaśnienia zawarte w zawiadomieniu Komisji dotyczącym stosowania art. 3, 5 i 7 rozporządzenia (WE) nr 141/2000 w sprawie sierocych produktów leczniczych (2016/C 424/03).	Grudzień 2021 r.