

Ligne directrice pour certains aspects de l'application de l'article 8, paragraphes 1 et 3, du règlement (CE) n° 141/2000: évaluation de la similarité des médicaments par rapport aux médicaments orphelins autorisés bénéficiant de l'exclusivité commerciale et évaluation des dérogations à cette exclusivité commerciale

(2008/C 242/08)

1. INTRODUCTION

L'article 8, paragraphe 5, du règlement (CE) n° 141/2000 oblige la Commission à adopter des lignes directrices détaillées concernant l'application de l'article 8 dudit règlement. La présente ligne directrice remplit en partie cette exigence, en fournissant des recommandations sur l'application de l'article 8, paragraphes 1 et 3, du règlement.

Il convient de lire la présente ligne directrice conjointement avec:

- le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins,
- le règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissent les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique»,
- la communication de la Commission relative au règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins ⁽¹⁾, ci-après «la communication de la Commission».

Conformément à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000, lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée pour un médicament orphelin soit par une procédure centralisée, soit dans tous les États membres, la Communauté et les États membres **s'abstiennent**, pendant 10 ans, eu égard à la même indication thérapeutique, **d'accepter une autre demande d'autorisation de mise sur le marché**, ou d'accorder une autorisation de mise sur le marché ou de faire droit à une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante pour un **médicament similaire («exclusivité commerciale de 10 ans»)** ⁽²⁾. Les scénarios «demande d'autorisation d'une mise sur le marché» et «demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante» seront ci-après dénommés conjointement «demande d'autorisation de mise sur le marché».

En ce qui concerne l'article 8, paragraphe 1, la présente ligne directrice fournit les informations sur les questions suivantes:

Quels sont les critères pertinents pour l'évaluation de la similarité d'un médicament? Voir le chapitre 2 ci-dessous.

Quelle est la procédure utilisée par les autorités compétentes pour évaluer la similarité? Voir le chapitre 3 ci-dessous.

L'article 8, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000 décrit trois types de dérogations à l'exclusivité commerciale prévus par l'article 8, paragraphe 1, de ce règlement: a) consentement donné par le titulaire initial de l'autorisation de mise sur le marché; b) incapacité du titulaire initial de l'autorisation de mise

sur le marché de fournir des quantités suffisantes; c) le second médicament est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

En ce qui concerne l'article 8, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000, la présente ligne directrice fournit des réponses aux questions suivantes:

Quelle est la procédure appropriée pour évaluer si les conditions d'application de l'une des dérogations s'appliquent? Voir le chapitre 3 ci-dessous.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ÉVALUATION DE LA SIMILARITÉ

L'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission fournit les définitions suivantes:

- «médicament similaire»: médicament contenant une ou plusieurs **substances actives similaires** à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la **même indication thérapeutique**,
- «substance active similaire»: substance active identique ou substance active ayant les mêmes **grandes caractéristiques de structure moléculaire** (mais pas nécessairement toutes les caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le **même mécanisme**. Le règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission donne ensuite des exemples spécifiques,
- «substance active»: substance ayant une activité physiologique ou pharmacologique.

Sur la base des définitions énoncées à l'article 3 du règlement (CE) n° 847/2000, l'évaluation de la similarité entre deux médicaments conformément à l'article 8 du règlement (CE) n° 141/2000 prend en considération les grandes caractéristiques des structures moléculaires, le mécanisme d'action et l'indication thérapeutique. S'il existe des différences importantes en ce qui concerne l'un ou plusieurs de ces critères, ces deux produits sont considérés comme non similaires. Ces trois critères sont expliqués plus en détail ci-dessous.

La dénomination commune internationale (DCI) peut fournir des informations en évaluant la similarité des grandes caractéristiques de la structure moléculaire et du mécanisme d'action. Dans le système DCI, les dénominations des substances pharmacologiquement apparentées peuvent exposer leur relation en utilisant un «suffixe» commun.

2.1. Mêmes grandes caractéristiques structurelles moléculaires

Les considérations générales suivantes doivent être prises en considération pour l'évaluation des caractéristiques structurelles moléculaires de la substance active (bien que pour les macromolécules, notamment les médicaments biologiques complexes, toutes ces considérations peuvent ne pas être appropriées).

⁽¹⁾ JO C 178 du 29.7.2003, p. 2.

⁽²⁾ Le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92, les directives 2001/20/CE, et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 378 du 27.12.2006, p. 1) établit que pour les médicaments désignés comme médicaments orphelins, si des critères spécifiques dans ledit règlement pédiatrique sont remplis, la période de dix ans visée à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000 est portée à douze ans (voir article 37 dudit règlement).

Le demandeur doit présenter la structure proposée de la molécule comme suit:

- la présentation de la structure doit être résumée en représentations graphiques bi- et tridimensionnelles sans ambiguïté, dans la mesure du possible,
- si possible, la substance active devrait être décrite précisément en utilisant une terminologie systématique, par exemple, nomenclature UICPA ⁽¹⁾ ou CAS ⁽²⁾,
- lorsque les substances actives ont une dénomination commune internationale recommandée, les structures et rapports de l'Organisation mondiale de la santé doivent être fournis.

Il convient de donner une justification si l'une des informations susmentionnées n'est pas fournie ou n'est pas disponible.

Les grandes caractéristiques de la structure moléculaire du médicament doivent être décrites, sur la base de preuves, et comparées avec celles du médicament orphelin autorisé. Il convient de signaler que certaines différences observées dans la structure peuvent sembler importantes dans l'état cristallin de la molécule (c'est-à-dire sur la base des données radiographiques). Cependant, puisque les molécules exercent leur action biologique en solution, ces différences observées à l'état cristallin peuvent ne pas être pertinentes pour l'évaluation de la similarité.

Des logiciels peuvent être utilisés pour mesurer le degré de similarité structurale entre molécules; un grand nombre d'entre eux permettent une «recherche de similarité» pour identifier les molécules ayant des caractéristiques architecturales moléculaires communes ou similaires (bi- ou tri-tridimensionnelles).

2.2. Même mécanisme d'action

Le **mécanisme d'action** d'une substance active est la description fonctionnelle de l'interaction de la substance avec une **cible** pharmacologique qui produit un **effet** pharmacodynamique. Au cas où le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, c'est au demandeur de démontrer que les deux substances actives ne réagissent pas par les mêmes mécanismes.

Deux substances actives peuvent être considérées comme ayant le **même mécanisme d'action** seulement si elles ont *toutes les deux* la même cible pharmacologique et le même effet pharmacologique.

Les différences entre deux substances portant sur les éléments suivants ne sont pas des facteurs pertinents pour les mécanismes d'action:

- mode d'administration,
- propriétés pharmacocinétiques,
- efficacité, ou
- répartition dans les tissus de la cible.

Une prodrogue est considérée comme ayant le même mécanisme d'action que son métabolite actif.

⁽¹⁾ UICPA: Union internationale de chimie pure et appliquée.

⁽²⁾ CAS: Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society.

Une **cible pharmacologique** est habituellement un récepteur, un enzyme, un canal, un support ou un procédé de couplage intracellulaire.

L'**effet pharmacodynamique** est l'action de la substance active sur le corps (par exemple, bradycardie). Aux fins de l'évaluation de la similarité du second médicament avec un médicament orphelin autorisé, l'effet pharmacodynamique pertinent pour le «mécanisme d'action» est l'effet pharmacodynamique *primaire* de la substance active, qui détermine l'indication thérapeutique.

Deux substances ayant la même cible pharmacologique peuvent produire un effet pharmacodynamique différent en fonction de l'emplacement de la cible ou du fait que la cible est activée ou inhibée.

Deux substances actives ayant le même effet pharmacodynamique peuvent agir sur différentes cibles pharmacologiques. Au cas où ces deux substances actives agissent sur des cibles multiples (y compris des sous-types du même récepteur) et *partagent au moins une cible commune*, il conviendrait d'envisager si la(les) cible(s) commune(s) explique(nt) les effets pharmacodynamiques primaires déterminant l'indication thérapeutique ⁽³⁾.

2.3. Même indication thérapeutique

L'indication thérapeutique d'un médicament orphelin est définie par l'autorisation de mise sur le marché et doit relever du champ d'application de la condition orpheline désignée (éventuellement plus large), voir chapitre C.1 de la communication à la Commission.

Si un médicament orphelin a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour une indication qui est un sous-ensemble de la condition désignée, toute demande d'autorisation de mise sur le marché d'un deuxième produit prétendant couvrir une indication thérapeutique différente, et donc un autre sous-ensemble de la même condition orpheline désignée, devra établir si la différence entre les deux sous-ensembles est cliniquement significative. S'il existe un chevauchement des populations cibles de deux indications thérapeutiques prétendument différentes, le second demandeur doit fournir à l'autorité une estimation de son étendue. L'étendue du chevauchement représente un facteur pertinent pour permettre à l'autorité d'établir si l'allégation de la différence entre les deux indications thérapeutiques est justifiée.

3. PROCÉDURE D'ÉVALUATION DE LA SIMILARITÉ ET D'APPLICATION DES DÉROGATIONS VISÉES À L'ARTICLE 8, PARAGRAPHE 3

3.1. Autorité compétente

Conformément à l'article 8, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 141/2000, **la Communauté et les États membres** s'abstiennent, pendant une période de 10 ans, d'accepter une demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament (ci-après également «second médicament») similaire à un médicament orphelin autorisé (ci-après également «premier médicament»).

⁽³⁾ Par exemple: l'aténolol et le propranolol seraient considérés comme ayant le même mécanisme d'action concernant leur indication en cas d'hypertension, même s'ils ont une sélectivité et une efficacité différentes au niveau des récepteurs β_1 et β_2 . Par contre, par exemple, le carvedilol et le métoprolol ne seraient pas considérés comme ayant le même mécanisme: bien qu'ils partagent l'action de blocage du récepteur b, le mécanisme d'action diffère pour le traitement des insuffisances cardiaques congestives graves en raison de l'activité de blocage du récepteur a supplémentaire du carvedilol.

L'autorité compétente pour fournir l'évaluation de la similarité et, le cas échéant, de l'existence des conditions d'application de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, («organisme d'évaluation compétent») doit être définie en fonction du parcours de l'autorisation de mise sur le marché du deuxième médicament. Le second médicament peut être autorisé nationalement [médicament non orphelin ⁽¹⁾] ou centralement (soit médicament orphelin, soit médicament non orphelin).

Pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché **centralisées** d'un second médicament à comparer avec un médicament orphelin autorisé, l'organisme d'évaluation compétent est l'Agence.

Pour les demandes soumises par les procédures **nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée**, l'(les) organisme(s) d'évaluation compétent(s) est(ont) l'(les) autorité(s) nationale(s) compétente(s) concernée(s).

3.2. Validation

Le demandeur de mise sur le marché d'un («second») médicament potentiellement similaire à un («premier») médicament orphelin autorisé doit fournir une documentation appropriée relative à sa position concernant la similarité du second médicament avec le premier et, le cas échéant, une justification que l'un des dérogations énoncées à l'article 8, paragraphe 3, est applicable (voir 3.3 «Informations à soumettre par le demandeur» et 3.4 «Identification des médicaments pertinents»).

La demande relative au second médicament est validée par l'organisme d'évaluation compétent si cette documentation/justification est contenue dans la demande. Les demandeurs doivent être conscients que la validation implique un contrôle formel (tous les documents pertinents ont été soumis) mais ne donne aucune indication quant au résultat de l'évaluation matérielle de leur demande.

Si la demande concerne un médicament générique, la similarité est supposée. Par conséquent, la demande ne peut être validée avant la fin de la période d'exclusivité commerciale à moins que soit fournie une justification de l'existence des conditions d'application de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3.

3.3. Informations à soumettre par le demandeur

Les informations établissant une «similarité» potentielle et, le cas échéant, justifiant que l'une des dérogations énoncées à l'article 8, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 141/2000 est applicable, doivent être soumises au moyen du module 1.7 de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

3.3.1. Similarité

Pour la **similarité**, il convient d'inclure un rapport au moyen du module 1.7.1 comparant le médicament avec les médicaments orphelins autorisés dans le contexte de la similarité telle que définie à l'article 3, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 847/

⁽¹⁾ À compter du 20 novembre 2005, les médicaments orphelins désignés ne peuvent être autorisés que par la procédure d'autorisation centralisée [article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004]. Un second médicament ne peut donc être autorisé que nationalement, s'il n'est pas un médicament orphelin.

2000 et concluant à la similarité ou à l'absence de similarité, en fonction des trois critères d'évaluation suivants:

- caractéristiques structurelles moléculaires,
- mécanisme d'action, et
- indication thérapeutique.

Il convient de mettre plus particulièrement l'accent sur l'explication des deux premiers critères. Si le demandeur prétend que deux produits ne sont pas similaires, il doit justifier cette affirmation.

3.3.2. Dérogations

Pour soutenir l'affirmation que **l'une des dérogations** visées à l'article 8, paragraphe 3, points a) à c), du même règlement est applicable, il convient de fournir les informations suivantes dans le cadre du module 1.7.2, le cas échéant:

3.3.2.1. Article 8, paragraphe 3, point a)

Si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament orphelin a donné son **consentement** au second demandeur:

Une lettre signée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin confirmant son consentement au second demandeur pour qu'il remplisse une demande d'autorisation de mise sur le marché conformément à l'article 8, paragraphe 3, point a), du règlement (CE) n° 141/2000.

3.3.2.2. Article 8, paragraphe 3, point b)

Si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial **n'est pas en mesure de fournir le médicament en quantités suffisantes**:

Un rapport décrivant pourquoi la fourniture du médicament orphelin autorisé est estimée insuffisante, conformément à l'article 8, paragraphe 3, point b), du règlement (CE) n° 141/2000.

Ce rapport doit décrire en détail le problème de fourniture et expliquer pourquoi les besoins des patients en ce qui concerne l'indication orpheline ne sont pas satisfaits. Toutes les allégations doivent être étayées par des références qualitatives et quantitatives.

3.3.2.3. Article 8, paragraphe 3, point c)

Si le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou **cliniquement supérieur** sous d'autres aspects:

Un rapport critique justifiant pourquoi le second médicament est estimé «cliniquement supérieur» au médicament orphelin autorisé, conformément à l'article 8, paragraphe 3, point c), du règlement (CE) n° 141/2000.

Le rapport doit inclure une comparaison des deux produits sous l'aspect de la «supériorité clinique» telle que définie à l'article 3, paragraphe 3, point d), du règlement (CE) n° 847/2000, en faisant plus particulièrement référence:

- aux résultats des études cliniques,
- à la littérature scientifique.

3.4. Identification des médicaments appropriés pour effectuer le contrôle de similarité

Pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché, l'organisme d'évaluation compétent doit vérifier *quels médicaments orphelins autorisés* doivent être pris en considération pour une évaluation de la similarité éventuelle. Ce contrôle doit être effectué **avant la validation** de la demande.

Si un organisme d'évaluation compétent détecte un problème de similarité éventuel non traité par le demandeur avant validation, le demandeur est prié de compléter la demande avec les informations sur la «similarité» et, le cas échéant, sur l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3. La validation de la demande ne se poursuivra que lorsque le demandeur aura soumis soit un rapport justifiant le manque de similarité, soit des informations établissant l'applicabilité de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, voir sous 3.3 ci-dessus «Informations à soumettre par le demandeur».

Comme il peut s'écouler un délai important entre la validation d'une demande et l'adoption d'un avis sur une autorisation de mise sur le marché ou l'octroi de celle-ci, l'organisme d'évaluation compétent doit révéifier l'existence éventuelle de médicaments orphelins similaires avant d'accorder ou de modifier l'autorisation de mise sur le marché: de nouveaux médicaments orphelins peuvent avoir été utilisés pour la même condition dans l'intervalle.

En ce qui concerne la **procédure centralisée**, l'Agence vérifie à nouveau l'existence éventuelle de médicaments orphelins similaires avant que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) donne un avis positif. Lorsque d'autres possibilités de similarité sont détectées, le demandeur est prié de fournir la documentation supplémentaire appropriée sur la similarité (et si nécessaire, une documentation indiquant que l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, est applicable). Le «déroulement de la procédure» est interrompu jusqu'à la soumission de cette documentation.

Si pendant la procédure un nouveau problème de similarité éventuelle est décelé au niveau de la Commission européenne, lors de la préparation d'une décision d'autorisation de mise sur le marché, celle-ci peut transmettre l'avis du CHMP à l'Agence, pour une nouvelle évaluation.

3.5. Procédure d'évaluation de la similarité et d'application de la dérogation fondée sur la «supériorité clinique»

Suite à l'identification des médicaments pertinents pour procéder au contrôle de similarité, l'organisme d'évaluation compétent lance la procédure d'évaluation de la similarité et, si son avis sur la similarité est positif, la procédure d'évaluation de l'applicabilité de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, est menée à bien.

L'organisme d'évaluation compétent doit évaluer la «similarité» et, le cas échéant, l'applicabilité d'une dérogation en raison de la «supériorité clinique» simultanément avec l'évaluation de la qualité/sécurité/efficacité du médicament.

Au cas où l'organisme d'évaluation compétent parvient, pendant l'évaluation, à la conclusion qu'il existe une similarité entre le médicament évalué et un médicament orphelin autorisé, le demandeur est prié de soumettre une justification que les conditions d'application de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, sont remplies.

3.5.1. Procédure centralisée

L'avis du CHMP sur la «similarité» et, le cas échéant, sur la «supériorité clinique» fait partie de l'avis général sur la qualité/sécurité/efficacité. Lorsque la supériorité clinique est évaluée, la base de celle-ci est décrite dans le rapport européen public d'évaluation.

Réexamen de l'avis du CHMP

Lorsque le CHMP a achevé son évaluation de la similarité et, le cas échéant, de l'applicabilité des critères de la dérogation en raison de la «supériorité clinique», le demandeur peut demander un réexamen de l'avis du CHMP conformément aux principes établis à l'article 9, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.

Conseil scientifique ou assistance à l'élaboration d'un protocole sur la similarité et la supériorité clinique

Les demandeurs qui cherchent à élaborer un médicament pour lequel il pourrait se poser un problème de similarité avec un médicament orphelin peuvent demander l'avis scientifique (ou l'assistance à l'élaboration d'un protocole) du CHMP. Dans sa demande de conseil, le demandeur doit documenter sa position en ce qui concerne la similarité et, le cas échéant, fournir une justification de l'applicabilité de l'une des dérogations.

Si le demandeur a l'intention de se prévaloir de la dérogation pour cause de supériorité clinique, l'avis scientifique ou l'assistance à l'élaboration d'un protocole peut être demandé(e) et recommandé(e) en ce qui concerne l'adéquation de la (des) étude (s) visant à démontrer la supériorité clinique.

3.5.2. Procédures nationale, de reconnaissance mutuelle et décentralisée

Il est fortement recommandé que l'organisme d'évaluation national compétent dans une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée informe l'Agence dès qu'un problème de similarité éventuelle avec un médicament orphelin autorisé est détecté. Afin de garantir la cohérence de l'évaluation de la similarité et de la supériorité clinique au sein de la Communauté, il est conseillé que le CHMP de l'Agence et l'autorité nationale se consultent.

Dans tous les cas, l'Agence doit être informée des conclusions de l'autorité nationale au sujet la similarité et, le cas échéant, de la supériorité clinique.

3.6. Procédure d'application de la dérogation fondée sur l'«incapacité de fournir des quantités suffisantes»

En ce qui concerne la dérogation visée à l'article 8, paragraphe 3, point b), du règlement (CE) n° 141/2000 — le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantités suffisantes — le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché du second médicament doit fournir à l'organisme d'évaluation compétent un rapport justifiant l'application de cette dérogation (voir plus haut sous 3.3 «Informations à soumettre par le demandeur»).

L'organisme d'évaluation compétent doit transmettre le rapport du demandeur aux (autres) États membres pour commentaires et contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament initial pour l'inviter à soumettre ses commentaires par écrit. L'organisme d'évaluation compétent doit également prendre une **position** sur l'applicabilité de la dérogation, compte tenu du rapport du demandeur et des commentaires reçus des États membres et du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Si l'applicabilité la dérogation est évaluée dans le cadre de la procédure centralisée, cette position fait partie de l'avis du CHMP.

3.7. Évaluation parallèle de deux demandes pour la même condition orpheline

3.7.1. Procédure centralisée

Au cas où deux procédures d'autorisation de mise sur le marché pour des médicaments orphelins éventuellement similaires se déroulent parallèlement, du fait que les demandes ont été reçues

par l'Agence en même temps, les scénarios suivants peuvent se présenter:

Dans le *cas très exceptionnel* où les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour la même indication orpheline sont *reçues en même temps et*, du fait qu'elles sont traitées conformément aux dispositions pertinentes de la législation pharmaceutique, les procédures d'autorisation *demeurent parallèles*, un avis sur la similarité des deux produits n'est pas nécessaire.

Par contre, au cas où pour ces deux demandes d'autorisation de mise sur le marché simultanées, sur la base de l'examen de leurs mérites propres, les procédures d'autorisation *ne demeurent pas parallèles*, un avis sur la similarité est nécessaire: dès que l'un des produits ayant un statut orphelin obtient une autorisation de mise sur le marché, le demandeur d'une autorisation pour le second produit est informé qu'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament orphelin éventuellement similaire a été accordée. Un rapport sur la «similarité» et, le cas échéant, une justification de l'applicabilité de l'une des dérogations visées à l'article 8, paragraphe 3, est exigée de ce demandeur.

3.7.2. Procédures nationale, de reconnaissance mutuelle et décentralisée

Si un médicament a été désigné comme orphelin et que son autorisation de mise sur le marché est en cours d'évaluation, mais n'a pas encore été accordée par la Commission européenne, une évaluation parallèle d'un médicament éventuellement similaire [non orphelin ⁽¹⁾] peut être effectuée par une autorité nationale. Puisqu'il n'existe pas encore de médicament orphelin autorisé, l'autorisation de mise sur le marché peut être accordée (sans avis sur la similarité).

(¹) Voir sous 3.1 ci-dessus: depuis le 20 novembre 2005, les médicaments orphelins désignés ne peuvent être autorisés que par la procédure d'autorisation centralisée.