

**Orientare privind aspectele aplicării articolului 8 alineatele (1) și (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000: evaluarea similarității dintre medicamente și medicamentele orfane autorizate care beneficiază de exclusivitate de piață și aplicarea derogărilor de la exclusivitatea de piață respectivă**

(2008/C 242/08)

**1. INTRODUCERE**

În conformitate cu articolul 8 alineatul (5) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, Comisia trebuie să întocmească orientări detaliate pentru aplicarea articolului 8 din regulamentul respectiv. Prezenta orientare îndeplinește parțial cerința respectivă, oferind îndrumări cu privire la aplicarea articolului 8 alineatele (1) și (3) din respectivul regulament.

Prezenta orientare trebuie citită în corelație cu:

- Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului privind produsele medicamentoase orfane,
- Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”,
- Comunicarea Comisiei privind Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului privind produsele medicamentoase orfane<sup>(1)</sup>, denumită în continuare „comunicarea Comisiei”.

În conformitate cu articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, dacă se acordă o autorizare de introducere pe piață a unui medicament orfan, fie prin procedura centralizată, fie în toate statele membre, Comunitatea și statele membre **nu acceptă altă cerere de autorizație de introducere pe piață**, nu acordă o autorizație de introducere pe piață și nu acceptă o cerere de extindere a unei autorizații existente de introducere pe piață a unui **medicament similar**, cu aceeași indicație terapeutică, pe o perioadă de 10 ani (**așa numită exclusivitate de piață timp de 10 ani**)<sup>(2)</sup>. Scenariile „cerere de autorizație de introducere pe piață” și „cerere de extindere a unei autorizații existente de introducere pe piață” vor fi menționate în continuare, împreună, ca „cerere de autorizație de introducere pe piață”.

În ceea ce privește articolul 8 alineatul (1), prezenta orientare oferă îndrumări cu privire la următoarele întrebări:

Care sunt criteriile relevante pentru a evalua similaritatea unui medicament? A se vedea la secțiunea 2 de mai jos.

Care este procedura utilizată de către autoritățile competente pentru a evalua similaritatea? A se vedea la secțiunea 3 de mai jos.

Articolul 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 descrie trei tipuri de derogări de la exclusivitatea de piață prevăzută la articolul 8 alineatul (1) din regulamentul respectiv: (a) acordul titularului autorizației originale de introducere pe piață; (b) incapacitatea titularului autorizației originale de introducere pe piață de a furniza cantități suficiente; (c) al doilea

medicament este mai sigur, mai eficient sau superior din punct de vedere clinic în alte privințe.

În ceea ce privește articolul 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, prezenta orientare oferă îndrumări cu privire la următoarele întrebări:

Care este procedura relevantă pentru a evalua dacă se aplică una din derogări? A se vedea secțiunea 3 de mai jos.

**2. PRINCIPII GENERALE PENTRU EVALUAREA SIMILARITĂȚII**

Articolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 prevede următoarele definiții:

- „medicament similar” înseamnă un medicament care conține una sau mai multe **substanțe active similare** cu substanțele conținute într-un medicament orfan autorizat în prezent și care este destinat pentru **aceeași indicație terapeutică**,
- „substanță activă similară” înseamnă o substanță activă identică sau o substanță activă cu **aceleași caracteristici structurale moleculare principale** (dar nu neapărat toate caracteristicile structurale moleculare) și care acționează prin **aceleși mecanism**. Regulamentul (CE) nr. 847/2000 prevede apoi exemple specifice,
- „substanță activă” înseamnă o substanță cu acțiune fiziologică sau farmacologică.

Pe baza definițiilor menționate la articolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000, evaluarea similarității dintre două medicamente în conformitate cu articolul 8 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 ia în considerare caracteristicile structurale moleculare principale, mecanismul de acțiune și indicația terapeutică. Dacă există diferențe semnificative în funcție de unul sau mai multe din aceste criterii, atunci cele două medicamente nu vor fi considerate similare. Aceste trei criterii sunt explicate în continuare mai jos.

Denumirile Comune Internaționale (DCI) pot oferi informații preliminare în evaluarea similarității dintre caracteristicile structurale moleculare și mecanismul de acțiune. În sistemul DCI, numele substanțelor înrudite din punct de vedere farmacologic își pot arăta similaritatea prin prezența unui „sufix” comun/subrădăcină.

**2.1. Aceleași caracteristici structurale moleculare principale**

Următoarele considerații generale trebuie luate în considerare pentru evaluarea caracteristicilor structurale moleculare ale substanței active (deși pentru macromolecule, medicamente biologice deosebit de complexe, este posibil ca nu toate aceste considerații să fie adecvate).

<sup>(1)</sup> JO C 178, 29.7.2003, p. 2.

<sup>(2)</sup> Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1) prevede că pentru medicamentele desemnate ca medicamente orfane, dacă criteriile specificate în regulamentul pediatric sunt îndeplinite, perioada de 10 ani menționată la articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 este extinsă la doisprezece ani (a se vedea articolul 37 din regulamentul respectiv).

Solicitantul trebuie să demonstreze structura propusă a moleculei după cum urmează:

- dovezile referitoare la demonstrarea structurii trebuie să fie rezumate sub formă de reprezentări grafice lipsite de ambiguitate, bi și tridimensionale, ori de câte ori este posibil,
- dacă este posibil, substanța activă trebuie să fie descrisă precis utilizând terminologia sistematică, de exemplu, nomenclatura IUPAC <sup>(1)</sup> sau CAS <sup>(2)</sup>,
- dacă substanțele active au un nume DCI recomandat, trebuie furnizate structurile și rapoartele Organizației Mondiale a Sănătății.

Dacă niciuna din informațiile de mai sus nu este furnizată sau nu este disponibilă, acest lucru trebuie justificat.

Caracteristicile structurale moleculare principale al medicamentului trebuie descrise pe baza dovezilor și prin comparație cu cele ale medicamentelor orfane autorizate. Trebuie remarcat faptul că anumite diferențe de structură observate pot apărea majore în starea cristalină a moleculei (adică pe baza datelor referitoare la razele X). Cu toate acestea, deoarece moleculele își exercită acțiunea biologică în soluție, se poate ca aceste diferențe observate în starea cristalină să nu fie relevante pentru evaluarea similarității.

Pot fi utilizate programe informatice pentru a măsura gradul de similaritate structurală dintre molecule, multe dintre ele permițând „căutare în funcție de similaritate” pentru a identifica molecule care au caracteristici arhitecturale moleculare comune sau similare (bi sau tridimensional).

## 2.2. Același mecanism de acțiune

**Mecanismul de acțiune** al unei substanțe active este reprezentat de descrierea funcțională a interacțiunii substanței cu o **țintă** farmacologică care exercită un **efect** farmacodinamic. În cazul în care mecanismul de acțiune nu este cunoscut în totalitate, solicitantul va trebui să demonstreze că cele două substanțe active nu acționează prin intermediul acelorași mecanisme.

Se poate considera că două substanțe active au **același mecanism de acțiune** numai dacă *ambele* au aceeași țintă farmacologică și același efect farmacodinamic.

Factori care nu sunt relevanți pentru mecanismul de acțiune sunt diferențele dintre două substanțe în ceea ce privește:

- modul de administrare,
- proprietățile farmacocinetice,
- potența, sau
- distribuția în țesuturile țintă.

Se consideră că un promedicament are același mecanism de acțiune ca și metabolitul său activ.

<sup>(1)</sup> IUPAC reprezintă Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată.  
<sup>(2)</sup> CAS reprezintă Serviciul de catalogare a chimicalelor, care este o divizie a American Chemical Society.

O **țintă farmacologică** este, de obicei, un receptor, o enzimă, un canal, un transportor sau un proces de cuplare intracelulară.

**Efectul farmacodinamic** este acțiunea substanței active asupra organismului (de exemplu, bradicardie). În scopul evaluării similarității celui de-al doilea medicament cu un medicament orfan autorizat, efectul farmacodinamic relevant pentru „mecanismul de acțiune” este efectul farmacodinamic *principal* al substanței active, care determină indicația terapeutică.

Două substanțe cu aceeași țintă farmacologică pot exercita un efect farmacodinamic diferit în funcție de localizarea țintei sau în funcție de starea activată sau inhibată a țintei.

Două substanțe active cu același efect farmacodinamic pot acționa asupra unor ținte farmacologice diferite. În cazul în care aceste două substanțe active acționează asupra unor ținte multiple (inclusiv subtipuri ale aceluiași receptor) și *au în comun cel puțin o țintă comună*, trebuie să se ia în considerare dacă ținta (țintele) comună(e) explică efectele farmacodinamice principale care determină indicația terapeutică <sup>(3)</sup>.

## 2.3. Aceași indicație terapeutică

Indicația terapeutică a unui medicament orfan este determinată de autorizația de introducere pe piață și trebuie să fie inclusă în domeniul de aplicare (posibil mai larg) al condiției orfane desemnate, cf. secțiunea C.1 din comunicarea Comisiei.

Dacă unui medicament orfan i s-a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru o indicație care reprezintă o subcategorie a condiției desemnate, o cerere de autorizație de introducere pe piață a unui al doilea medicament, care pretinde că acoperă o indicație terapeutică diferită, deci o altă subcategorie a aceleiași condiții orfane desemnate, va trebui să stabilească că diferența dintre cele două subcategorii este semnificativă din punct de vedere clinic. Dacă există o suprapunere a populațiilor țintă a două indicații terapeutice presupus diferite, al doilea solicitant ar trebui să furnizeze autorității o estimare a amplitudinii sale. Amploarea suprapunerii va fi un factor relevant pentru ca autoritatea să stabilească dacă revendicarea a două indicații terapeutice diferite poate fi susținută.

## 3. PROCEDURA PENTRU EVALUAREA SIMILARITĂȚII ȘI PENTRU APLICAREA DEROGĂRIILOR DE LA ARTICOLUL 8 ALINEATUL (3)

### 3.1. Autoritatea competentă

În conformitate cu articolul 8 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, **Comunitatea și statele membre** nu acceptă, pentru o perioadă de 10 ani, o cerere de autorizație de introducere pe piață pentru un medicament (denumit în continuare „al doilea medicament”) care este similar cu un medicament orfan autorizat (denumit în continuare „primul medicament”).

<sup>(3)</sup> De exemplu: atenololul și propranololul ar fi considerate ca având același mecanism de acțiune în ceea ce privește indicația lor în hipertensiune, chiar dacă au grade de selectivitate și de potență diferite la nivelul receptorilor  $\beta_1$  și  $\beta_2$ . Pe de altă parte, carvedilolul și metoprololul de exemplu, nu ar fi considerate ca având același mecanism: deși au în comun activitatea de blocare a receptorilor  $\beta$ , mecanismele lor de acțiune diferă în cazul tratamentului insuficienței cardiace congestive severe, datorită activității suplimentare de blocare a receptorilor  $\alpha$  a carvedilolului.

Autoritatea competentă în evaluarea similarității și, dacă este cazul, în îndeplinirea criteriilor pentru una din derogările de la articolul 8 alineatul (3) („organismul de evaluare competent”) trebuie să fie stabilită în funcție de parcursul autorizației de introducere pe piață al celui de-al doilea medicament. Al doilea medicament poate fi autorizat fie la nivel național [„medicament non-orfan”<sup>(1)</sup>] fie la nivel central (fie „medicament orfan” fie „medicament non-orfan”).

Pentru a compara cererile **centralizate** de autorizații de introducere pe piață ale unui al doilea medicament cu cele ale unui medicament orfan autorizat, organismul de evaluare competent este agenția.

Pentru cererile depuse prin intermediul procedurilor **naționale, de recunoaștere reciprocă sau descentralizate**, organismul (organismele) de evaluare competent(e) este (sunt) autoritatea (autoritățile) națională(e) competentă(e) în cauză.

### 3.2. Validare

Solicitantul autorizației de introducere pe piață a unui „al doilea” medicament presupus ca fiind similar cu un „prim” medicament orfan autorizat va trebui să furnizeze documente adecvate care să susțină afirmațiile sale privind similaritatea celui de-al doilea medicament cu primul și, dacă este cazul, o justificare a faptului că se aplică una din derogările prevăzute la articolul 8 alineatul (3) (a se vedea secțiunea 3.3, „Informațiile care trebuie comunicate de solicitant” și secțiunea 3.4, „Identificarea medicamentelor relevante”).

Cererea referitoare la cel de-al doilea medicament va fi validată de organismul de evaluare competent dacă ea conține documentația/justificarea menționată. Solicitanții trebuie să fie avizați de faptul că validarea implică o verificare formală (toate documentele relevante au fost transmise), dar nu oferă nicio indicație asupra rezultatului evaluării materiale a solicitării.

Dacă cererea se referă la un medicament generic, similaritatea este presupusă. Prin urmare, cererea nu poate fi validată înainte de sfârșitul perioadei de exclusivitate de piață, cu excepția cazului în care se prezintă o justificare a faptului că se aplică una din derogările prevăzute la articolul 8 alineatul (3).

### 3.3. Informațiile care trebuie comunicate de solicitant

Informațiile referitoare la potențiala „similaritate” și, dacă este cazul, care dovedesc că se aplică una din derogările prevăzute la articolul 8 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 trebuie incluse în modulul 1.7 al cererii de autorizație de introducere pe piață.

#### 3.3.1. Similaritatea

În ceea ce privește **similaritatea**, modulul 1.7.1 trebuie să conțină un raport care să compare medicamentul cu medicamentele orfane autorizate în conformitate cu definiția similarității de la articolul 3 alineatul (3) din Regulamentul (CE)

(<sup>1</sup>) Începând cu 20 noiembrie 2005, medicamentele desemnate ca orfane pot fi autorizate doar prin intermediul procedurii centralizate de autorizare [articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004]. Astfel, un al doilea medicament poate fi autorizat doar la nivel național dacă nu este un medicament orfan.

nr. 847/2000 și din care să rezulte existența sau inexistența similarității, în funcție de cele trei criterii de evaluare a similarității:

- caracteristicile structurale moleculare,
- mecanismul de acțiune,
- indicația terapeutică.

Se recomandă să se acorde o importanță deosebită explicării primelor două criterii. Dacă solicitantul susține că cele două medicamente nu sunt similare, el trebuie să prezinte argumente în sprijinul acestei declarații.

#### 3.3.2. Derogări

Pentru a demonstra că se aplică **una din derogările** prevăzute la articolul 8 alineatul (3), literele de la (a) la (c) din regulamentul menționat, următoarele informații trebuie prezentate în modulul 1.7.2, după caz:

##### 3.3.2.1. Articolul 8 alineatul (3) litera (a)

Dacă cel de-al doilea solicitant a obținut **acordul** titularului autorizației de introducere pe piață a medicamentului orfan original:

O scrisoare semnată din partea titularului medicamentului orfan autorizat care să confirme că acesta este de acord ca cel de-al doilea solicitant să prezinte o cerere de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

##### 3.3.2.2. Articolul 8 alineatul (3) litera (b)

Dacă deținătorul autorizației de introducere pe piață a medicamentului orfan original **nu poate să livreze cantități suficiente** de medicament:

Un raport care să descrie motivele pentru care aprovizionarea cu medicament orfan autorizat este considerată insuficientă, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

Raportul trebuie să includă detalii privind problema de aprovizionare și motivele pentru care necesitățile pacienților având indicația orfană nu sunt satisfăcute. Toate aserțiunile trebuie să se sprijine pe informații cantitative și calitative.

##### 3.3.2.3. Articolul 8 alineatul (3) litera (c)

Dacă al doilea solicitant poate dovedi în cerere că al doilea medicament, deși este similar cu medicamentul orfan deja autorizat, este mai sigur, mai eficace sau **clinic superior** în alte privințe:

Un raport critic care să descrie motivele pentru care al doilea medicament este considerat „clinic superior” față de medicamentul orfan autorizat, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000.

Raportul trebuie să includă o comparație între cele două medicamente, în conformitate cu definiția „superiorității clinice” de la articolul 3 alineatul (3) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 847/2000, în special cu referire la:

- rezultatele studiilor clinice,
- literatura științifică.

### 3.4. Identificarea medicamentelor relevante pentru a efectua evaluarea similarității

Pentru oricare cerere de autorizare de introducere pe piață, organismul de evaluare competent trebuie să verifice *care medicamente orfane autorizate* trebuie să fie luate în considerare pentru evaluarea unei posibile similarități. Acest control trebuie să fie efectuat pentru prima dată **înainte de validarea** cererii.

Dacă un organism de evaluare competent identifică un posibil element de similaritate care nu a fost tratat de solicitant înaintea validării, solicitantul va fi invitat să includă în cerere informațiile privind „similaritatea” și, dacă este cazul, una din derogările de la articolul 8 alineatul (3). Procesul de validare a cererii va continua numai după ce solicitantul va prezenta fie un raport care justifică lipsa similarității, fie informații care justifică aplicarea uneia din derogările de la articolul 8 alineatul (3) (a se vedea secțiunea 3.3 de mai sus, „Informațiile care trebuie comunicate de solicitant”).

Dat fiind că intervalul de timp între validarea unei cereri și adoptarea unui *aviz/acordarea* unei autorizații de introducere pe piață poate fi lung, organismul de evaluare competent trebuie să repete controlul medicamentelor orfane potențial similare înainte de acordarea/modificarea autorizației de introducere pe piață: există posibilitatea ca, între timp, medicamente orfane noi să fi fost autorizate pentru aceeași condiție.

Pentru **procedura centralizată**, agenția va repeta evaluarea medicamentelor orfane potențial similare înaintea emiterii unui *aviz pozitiv* de către Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman (CHMP). În cazurile în care sunt identificate posibile elemente de similaritate suplimentare, solicitantul va fi invitat să prezinte documente relevante suplimentare referitor la similaritate [și, dacă este cazul, documente care să justifice aplicarea uneia din derogările de la articolul 8 alineatul (3)]. Calendarul procedural va fi suspendat până la prezentarea documentației menționate.

Dacă, în cursul procedurii, se identifică un alt posibil element de similaritate la nivelul Comisiei Europene, în timpul pregătirii unei decizii de autorizare de introducere pe piață, ea poate să retrimite agenției *avizul* CHMP, în vederea unei evaluări suplimentare.

### 3.5. Procedura de evaluare a similarității și de aplicare a derogării în temeiul „superiorității clinice”

După identificarea medicamentelor relevante pentru a efectua evaluarea similarității, organismul de evaluare competent va iniția procedura de evaluare a similarității și, în cazul unui *aviz pozitiv* privind similaritatea, procedura pentru a evalua dacă sunt îndeplinite condițiile unei derogări în temeiul articolului 8 alineatul (3).

Organismul de evaluare competent trebuie să evalueze „similaritatea” și, dacă este cazul, îndeplinirea derogării în temeiul „superiorității clinice”, simultan cu evaluarea calității/siguranței/eficacității medicamentului respectiv.

Dacă, în cursul evaluării calității/siguranței/eficacității, organismul de evaluare competent concluzionează că există similaritate între medicamentul în curs de evaluare și un medicament orfan autorizat, solicitantul va fi invitat cu acea ocazie să prezinte o justificare a faptului că se aplică una din derogările de la articolul 8 alineatul (3).

#### 3.5.1. Procedura centralizată

Avizul CHMP privind „similaritatea” și, dacă este cazul, „superioritatea clinică”, va fi inclus în *avizul general* privind calitatea/siguranța/eficacitatea. În cazul evaluării superiorității clinice, Raportul european public de evaluare va expune motivul superiorității clinice.

#### Reexaminarea avizului CHMP

După ce CHMP a încheiat evaluarea similarității și, dacă este cazul, a îndeplinirii criteriilor de derogare pe baza „superiorității clinice”, solicitantul poate cere o reexaminare a *avizului* CHMP în temeiul principiilor stabilite la articolul 9 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

#### Consilierea științifică sau asistența în elaborarea protocoalelor privind similaritatea și superioritatea clinică

Solicitanții care doresc să fabrice un medicament care ar putea avea un element de similaritate cu un medicament orfan pot solicita consiliere științifică (sau asistență în elaborarea protocoalelor) din partea CHMP. În cererea de consiliere, solicitantul va trebui să prezinte documente care sprijină aserțiunile privind similaritatea și, dacă este cazul, să justifice aplicarea uneia din derogări.

Dacă solicitantul are intenția să recurgă la derogarea în temeiul superiorității clinice, este posibilă și recomandată cererea de consiliere științifică și asistență în elaborarea protocoalelor privind oportunitatea studiului (studiilor) destinat(e) a demonstra superioritatea clinică.

#### 3.5.2. Procedurile naționale, de recunoaștere reciprocă și descentralizate

Este ferm recomandat ca organismul de evaluare național competent pentru o procedură națională, de recunoaștere reciprocă sau descentralizată să informeze imediat agenția în cazul detectării unui posibil element de similaritate cu un medicament orfan autorizat. Pentru a asigura coerența evaluării similarității și superiorității clinice în întreaga Comunitate, este recomandat să existe un proces de consultare între CHMP din cadrul agenției și autoritatea națională.

În orice caz, agenția trebuie să fie informată despre concluziile autorității naționale cu privire la similaritate și, dacă este cazul, la superioritatea clinică.

### 3.6. Procedura de aplicare a derogării în temeiul „imposibilității de a furniza cantități suficiente”

Pentru derogările stabilite la articolul 8 alineatul (3) litera (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 — titularul autorizației de introducere pe piață a medicamentului orfan original nu poate să livreze cantități suficiente de medicament — solicitantul autorizației pentru al doilea medicament va trebui să prezinte organismului de evaluare competent un raport care să justifice aplicarea derogării (a se vedea secțiunea 3.3 de mai sus, „Informațiile care trebuie comunicate de solicitant”).

Organismul de evaluare competent trebuie să transmită raportul solicitantului către (alte) state membre, pentru comentarii. Organismul de evaluare competent trebuie, de asemenea, să contacteze titularul autorizației de introducere pe piață a medicamentului original, invitându-l să-și prezinte observațiile în scris. Organismul de evaluare competent trebuie să formuleze o **poziție** privind îndeplinirea criteriilor de derogare, ținând cont atât de raportul solicitantului cât și de observațiile statelor membre și ale titularului autorizației de introducere pe piață. În cazul evaluării unei derogări în cadrul procedurii centralizate, această poziție ar trebui să facă parte din avizul CHMP.

### 3.7. Evaluarea paralelă a două cereri pentru aceeași condiție orfană

#### 3.7.1. Procedura centralizată

În cazul existenței a două proceduri de acordare de autorizații de introducere pe piață pentru medicamente orfane potențial

similare care se desfășoară în paralel și care au fost permise de agenție în același timp, pot apărea următoarele situații:

În cazul cu totul excepțional în care cererile de autorizații de introducere pe piață pentru aceeași indicație orfană sunt *permise în același timp și*, procedurile de autorizare, fiind tratate conform prevederilor relevante din legislația farmaceutică, *rămân paralele*, nu va fi necesar un aviz privind similaritatea celor două medicamente.

Pe de altă parte, în cazul în care procedurile de autorizare, efectuate pe baza examinării individuale a fiecăreia dintre aceste cereri simultane de autorizații de introducere pe piață, *nu rămân paralele*, va fi necesar un aviz referitor la similaritate: de îndată ce unul din medicamentele cu statut de medicament orfan obține autorizația de introducere pe piață, solicitantul autorizației pentru celălalt (al doilea) medicament va fi informat că a fost acordată o autorizație de introducere pe piață pentru un medicament orfan potențial similar. Acesta va fi invitat să prezinte un raport privind „similaritatea” și, dacă este cazul, o justificare a aplicării uneia din derogările de la articolul 8 alineatul (3).

#### 3.7.2. Procedurile naționale, de recunoaștere reciprocă și descentralizate

În cazul în care un medicament a fost desemnat ca medicament orfan și autorizația pentru introducerea sa pe piață este în curs de evaluare, dar încă nu a fost acordată de Comisia Europeană, autoritatea națională poate efectua o evaluare în paralel a unui medicament potențial similar [non-orfan <sup>(1)</sup>]. Dacă încă nu există niciun medicament orfan autorizat, se poate acorda autorizația de introducere pe piață (fără a fi necesar un aviz de similaritate).

(<sup>1</sup>) A se vedea mai sus, la 3.1: începând cu 20 noiembrie 2005, medicamentele desemnate ca orfane pot fi autorizate numai prin intermediul procedurii centralizate de autorizare.