

Smernice o vidikih uporabe člena 8(1) in (3) Uredbe (ES) št. 141/2000: Ocenjevanje podobnosti med zdravili in odobrenimi zdravili sirotami, ki so pridobila tržno ekskluzivnost, ter uporaba odstopanj od navedene tržne ekskluzivnosti

(2008/C 242/08)

1. UVOD

V skladu z odstavkom 5 člena 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 mora Komisija pripraviti podrobne smernice za uporabo člena 8 navedene uredbe. Te smernice izpolnjujejo del navedene zahteve, tako da zagotavljajo navodila o uporabi člena 8(1) in (3) navedene uredbe.

Te smernice je treba brati skupaj z:

- Uredbo (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta o zdravilih sirotah,
- Uredbo Komisije (ES) št. 847/2000 o določbah za izvajanje meril za določitev zdravila kot zdravila sirote in opredelitvah za pojma „podobno zdravilo“ in „klinična superiornost“,
- Sporočilo Komisije o Uredbi (ES) št. 141/2000 Evropskega parlamenta in Sveta o zdravilih sirotah ⁽¹⁾, (v nadaljnjem besedilu „Sporočilo Komisije“).

V skladu s členom 8(1) Uredbe (ES) št. 141/2000 Skupnost in države članice v obdobju 10 let **ne sprejmejo nobene druge vloge za dovoljenje za promet oziroma ne izdajo dovoljenja za promet ali sprejmejo vloge za razširitev obstoječega dovoljenja za promet za isto terapevtsko indikacijo za podobno zdravilo (tako imenovana 10-letna tržna ekskluzivnost) ⁽²⁾**, kadar je dovoljenje za promet z zdravilom siroto izdano s centraliziranim postopkom ali v vseh državah članicah. Pojma „vloga za dovoljenje za promet“ in „vloga za razširitev obstoječega dovoljenja za promet“ se bosta v nadaljnjem besedilu skupaj imenovala kot „vloga za dovoljenje za promet“.

V zvezi s členom 8(1) obstoječe smernice zagotavljajo navodila o naslednjih vprašanjih:

Katera so ustrezna merila za oceno podobnosti zdravila? Glej oddelek 2 v nadaljevanju.

Kakšen je postopek, ki ga pristojni organi uporabljajo za oceno podobnosti? Glej oddelek 3 v nadaljevanju.

V členu 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000 so opisane tri vrste odstopanj od tržne ekskluzivnosti iz člena 8(1) navedene uredbe: (a) imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom siroto je dal svoje soglasje; (b) imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom siroto ni sposoben dobavljati zadostnih količin zdravila; (c) drugo zdravilo je varnejše, učinkovitejše ali kako drugače klinično boljše.

⁽¹⁾ UL C 178, 29.7.2003, str. 2.

⁽²⁾ Uredba Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 (UL L 378, 27.12.2006, str. 1) določa, da se za zdravila, določena kot zdravila sirote, če so izpolnjena merila iz uredbe o pediatriji, desetletno obdobje iz člena 8(1) Uredbe (ES) št. 141/2000 podaljša na dvanajst let (glej člen 37 navedene uredbe).

V zvezi s členom 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000 obstoječe smernice zagotavljajo navodila o naslednjih vprašanjih:

Kateri je ustrezn postopek za ocenjevanje, ali je eno od odstopanj uporabljeno? Glej oddelek 3 v nadaljevanju.

2. SPLOŠNA NAČELA OCENJEVANJA PODOBNOSTI

V členu 3 Uredbe (ES) št. 847/2000 so naslednje opredelitve pojmov:

- „podobno zdravilo“ pomeni zdravilo s **podobno učinkovino** ali učinkovinami, kakršne vsebuje trenutno odobreno zdravilo sirota, in ki je namenjeno za **enako terapevtsko indikacijo**.
- „podobna učinkovina“ pomeni enako učinkovino ali učinkovino z **enakimi lastnostmi osnovne molekulske strukture** (vendar pa ne nujno povsem enakimi vsemi molekulskimi lastnostmi) in ki učinkuje po **enakem mehanizmu**. Uredba (ES) št. 847/2000 navaja nato posamezne primere.
- „učinkovina“ pomeni snov s fiziološkim ali farmakološkim učinkom.

Na podlagi opredelitev iz člena 3 Uredbe (ES) št. 847/2000 ocena podobnosti med dvema zdraviloma v skladu s členom 8 Uredbe (ES) št. 141/2000 upošteva lastnosti osnovne molekulske strukture, mehanizem delovanja in terapevtsko indikacijo. Če obstajajo znotraj enega ali več teh meril bistvene razlike, navedena proizvoda ne bosta obravnavana kot podobna. Ta tri merila so v nadaljevanju dodatno pojasnjena.

Mednarodno nelastniško ime (INN) lahko zagotovi predhodne informacije pri oceni podobnosti med lastnostmi molekulske strukture in mehanizmom delovanja. V sistemu INN se lahko z imeni farmakološko povezanih snovi pokaže njihovo razmerje z uporabo skupnega „korena“/podkorena.

2.1 Enake lastnosti osnovne molekulske strukture

Za oceno lastnosti molekulske strukture učinkovine je treba upoštevati naslednje splošne vidike (čeprav za makromolekule, posebej kompleksna biološka zdravila, vsi ti vidiki morda niso ustrezni).

Vložnik mora predlagano strukturo molekule dokazati na naslednji način:

- dokaze, ki se nanašajo na dokazovanje strukture, je treba po možnosti povzeti v nedvoumnih dvo- in tridimenzionalnih grafičnih predstavitvah,
- po možnosti je treba učinkovino natančno opisati z uporabo sistematične terminologije, npr. nomenklatura IUPAC ⁽¹⁾ ali CAS ⁽²⁾,
- kadar imajo učinkovine priporočeno ime INN, je treba predložiti strukturo in poročila Svetovne zdravstvene organizacije.

Če katera koli zgoraj navedena informacija ni predložena ali ni na voljo, je treba to utemeljiti.

Lastnosti osnovne molekulske strukture proizvoda je treba opisati, utemeljiti z dokazi in primerjati z lastnostmi odobrenih zdravil sirot. Treba je opozoriti, da se lahko nekatere ugotovljene strukturne razlike v kristaliziranem stanju molekule zdijo večje (tj. na podlagi rentgenskih podatkov). Ker pa molekule svoje biološko delovanje razvijejo v raztopini, te razlike v kristaliziranem stanju morda niso pomembne za oceno podobnosti.

Za merjenje stopnje strukturne podobnosti med molekulami se lahko uporabi programska oprema; številni programi omogočajo „iskanje podobnosti“ za opredelitev molekul s skupnimi ali podobnimi lastnostmi molekulske strukture (2- ali 3-dimenzionalne).

2.2 Enak mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja učinkovine je funkcionalni opis medsebojnega vpliva snovi in farmakološkega cilja, ki vzbudi farmakodinamični učinek. Kadar mehanizem delovanja ni v celoti poznan, bo moral vložnik dokazati, da dve učinkovini ne delujeta prek enakih mehanizmov.

Dve učinkovini imata **enak mehanizem delovanja** samo, če imata *obe* enak farmakološki cilj in farmakodinamični učinek.

Dejavniki, ki niso pomembni za mehanizem delovanja, so razlike med dvema učinkovinama glede:

- načina dajanja zdravila,
- farmakokinetičnih lastnosti,
- učinkovitosti ali
- razporeditve cilja v tkivu.

Za predzdravilo velja, da ima enak mehanizem delovanja kot njegov aktivni metabolit.

⁽¹⁾ IUPAC pomeni Mednarodno zvezo za čisto in uporabno kemijo.

⁽²⁾ CAS pomeni Službo za izmenjavo kemijskih izvlečkov, ki je oddelek Ameriškega kemijskega društva.

Farmakološki cilj je običajno receptor, encim, kanal, nosilna snov ali znotrajcelični proces spajanja.

Farmakodinamični učinek je delovanje učinkovine na telo (npr. bradikardija). Za oceno podobnosti med drugim proizvodom in odobrenim zdravilom siroto je farmakodinamični učinek, ki zadeva „mehanizem delovanja“, *primarni* farmakodinamični učinek učinkovine, ki določa terapevtsko indikacijo.

Dve snovi z enakim farmakološkim ciljem lahko vzbudita različen farmakodinamični učinek, odvisno od lokacije cilja oziroma ali je cilj aktiviran ali inhibiran.

Dve učinkovini z enakim farmakodinamičnim učinkom lahko delujeta na različna farmakološka cilja. Kadar ti dve učinkovini delujeta na večkratne cilje (vključno podvrste enakega receptorja) in *imata vsaj en skupen cilj*, je treba proučiti, ali skupni cilji pojasnjujejo primarne farmakodinamične učinke, ki določajo terapevtsko indikacijo ⁽³⁾.

2.3 Enaka terapevtska indikacija

Terapevtska indikacija zdravila sirote je določena z dovoljenjem za promet in mora spadati v obseg (po možnosti širše) bolezni, ki se jo zdravi z zdravilom siroto; primerjaj oddelek C.1 sporočila Komisije.

Če je bilo za zdravilo siroto izdano dovoljenje za promet za indikacijo, ki je podskupina določene bolezni, bo morala vloga za izdajo dovoljenja za promet z drugim proizvodom, ki naj bi zajemal drugačno terapevtsko indikacijo in s tem drugo podskupino enake bolezni, ki se jo zdravi z zdravilom siroto, dokazati, da je razlika med dvema podskupinama klinično smiselna. Če pri dveh domnevno različnih terapevtskih indikacijah prihaja do prekrivanja ciljnih populacij, bo moral drugi vložnik organu predložiti oceno obsega takšnega prekrivanja. Obseg prekrivanja bo pomemben dejavnik, na podlagi katerega bo organ določil, ali je mogoče zahtevek za dve različni terapevtski indikaciji ohraniti.

3. POSTOPEK ZA OCENO PODOBNOSTI IN UPORABO ODSTOPANJ IZ ČLENA 8(3)

3.1 Pristojni organ

V skladu s členom 8(1) Uredbe (ES) št. 141/2000 **Skupnost in države članice** v obdobju 10 let ne sprejmejo vloge za dovoljenje za promet z zdravilom (v nadaljnjem besedilu tudi: drugi proizvod), ki je podobno odobrenemu zdravilu siroto (v nadaljnjem besedilu tudi: prvi proizvod).

⁽³⁾ Za atenolol in propranolol bi na primer veljalo, da imata enak mehanizem delovanja glede njunih indikacij pri povišanem krvnem tlaku, tudi če imata različno selektivnost in učinkovitost na ravnih β_1 -receptorja in β_2 -receptorja. Po drugi strani pa na primer za karvedilol in metoprolol ne bi veljal enak mehanizem; čeprav oba blokirata delovanje β -receptorja, se njuni mehanizmi delovanja razlikujejo pri zdravljenju resne kongestivne srčne kapi zaradi dodatne blokade α -receptorja, ki jo povzroča karvedilol.

Pristojni organ za izvedbo ocene podobnosti in, če je to primerno, izpolnjevanja meril za eno od odstopanj iz člena 8(3) („pristojni ocenjevalni organ“) se določi odvisno od načina izdaje dovoljenja za promet drugega proizvoda. Drugo zdravilo se lahko odobri v skladu z nacionalnim (zdravilo ne sirota ⁽¹⁾) ali centraliziranim postopkom (zdravilo sirota ali ne sirota).

Pristojni ocenjevalni organ za primerjavo vlog za izdajo **centraliziranega** dovoljenja za promet z drugim proizvodom in odobrenim zdravilom siroto je Agencija.

Za vloge, obravnavane v okviru **nacionalnega postopka, postopka vzajemnega priznavanja in decentraliziranega postopka**, so pristojni organi nacionalni pristojni organi.

3.2 Validacija

Vložnik za izdajo dovoljenja za promet z („drugim“) proizvodom, ki bi lahko bil podoben odobrenemu zdravilu siroto („prvi proizvod“), bo moral predložiti ustrezno dokumentacijo o njegovem stališču glede podobnosti drugega in prvega proizvoda ter, če je to primerno, utemeljitev, da se uporablja eno od odstopanj iz člena 8(3) (glej oddelek 3.3 „Informacije, ki jih predloži vložnik“ in oddelek 3.4 „Opredelitev ustreznih proizvodov“).

Vloga za drugi proizvod bo validiral pristojni ocenjevalni organ, če bo vloga vsebovala to dokumentacijo/utemeljitev. Vložniki se morajo zavedati, da validacija pomeni uradni pregled (predloženi so bili vsi ustrezni dokumenti), vendar ne navaja nobenih informacij glede rezultata vsebinske ocene njihove vloge.

Če vloga zadeva generično zdravilo, se predpostavlja podobnost. Zato vloge ni mogoče validirati pred koncem obdobja tržne ekskluzivnosti, razen če so predloženi dokazi v podporo enemu od odstopanj iz člena 8(3).

3.3 Informacije, ki jih mora predložiti vložnik

Informacije za obravnavo možne „podobnosti“ in, kadar je primerno, za utemeljitev, da se uporablja eno od odstopanj iz člena 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000, je treba predložiti v modulu 1.7 vloge za izdajo dovoljenja za promet.

3.3.1 Podobnost

Pri **podobnosti** je treba v modul 1.7.1 vključiti poročilo, ki vsebuje primerjavo proizvoda in odobrenega zdravila sirote v okviru podobnosti, kakor je opredeljena v členu 3(3) Uredbe

⁽¹⁾ Od 20. novembra 2005 se lahko določena zdravila sirote odobrijo samo s centraliziranim postopkom izdaje dovoljenja (člen 3(1) Uredbe (ES) št. 726/2004). Tako se lahko drugi proizvod odobri z nacionalnim postopkom samo, če ni zdravilo sirota.

(ES) št. 847/2000, in sklepe o podobnosti ali „ne“ podobnosti, pri čemer se obravnavajo tri merila za oceno podobnosti:

- lastnosti molekulske strukture,
- mehanizem delovanja in
- terapevtska indikacija.

Posebej je treba pojasniti prvi dve merili. Če vložnik trdi, da oba proizvoda nista podobna, mora svojo trditev utemeljiti.

3.3.2 Odstopanja

V podporo uporabi **enega od odstopanj** iz odstavkov (a) do (c) člena 8(3) iste uredbe je treba v modulu 1.7.2 predložiti naslednje informacije, kot je primerno.

3.3.2.1 Člen 8(3)(a)

Če je imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom siroto dal svoje **soglasje** drugemu vložniku:

podpisano pismo imetnika odobrenega zdravila sirote, v katerem soglašata, da lahko drugi vložnik predloži vlogo za izdajo dovoljenja za promet v skladu s členom 8(3)(a) Uredbe (ES) št. 141/2000.

3.3.2.2 Člen 8(3)(b)

Če imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom siroto **ni sposoben dobavljati zadostnih količin** zdravila:

Poročilo, v katerem je opisano, zakaj se zdi dobava odobrenega zdravila sirote nezadostna v skladu s členom 8(3)(b) Uredbe (ES) št. 141/2000.

Poročilo mora vključevati podrobnosti o težavah pri dobavi ter pojasnilo, zakaj potrebe bolnikov v indikaciji zdravila sirote niso zadovoljene. Vse trditve je treba kvalitativno in kvantitativno utemeljiti.

3.3.2.3 Člen 8(3)(c)

Če drugi vložnik v svoji vlogi lahko utemelji, da je drugo zdravilo, čeprav je podobno že odobrenemu zdravilu siroto, varnejše, učinkovitejše ali kako drugače **klinično boljše**:

Kritično poročilo, v katerem je utemeljeno, zakaj se zdi drugi proizvod „klinično boljši“ od odobrenega zdravila sirote v skladu s členom 8(3)(c) Uredbe (ES) št. 141/2000.

Poročilo mora vključevati primerjavo obeh proizvodov v okviru „klinične superiornosti“, kakor je opredeljena v členu 3(3)(d) Uredbe (ES) št. 847/2000, zlasti s sklicevanjem na:

- rezultate kliničnih študij,
- znanstveno literaturo.

3.4 Opredelitev ustreznih proizvodov za preverjanje podobnosti

Za vsako vlogo za izdajo dovoljenja za promet mora pristojni ocenjevalni organ preveriti, *katera odobrena zdravila sirote* je treba upoštevati pri oceni možne podobnosti. Ta pregled je treba izvesti **pred validacijo** vloge.

Če pristojni ocenjevalni organ opredeli morebitno podobno zdravilo, ki ga vložnik pred validacijo ni obravnaval, bo moral vložnik dopolniti vlogo z informacijami o „podobnosti“ in, če je primerno, o enem od odstopanj iz člena 8(3). Validacija vloge se bo nadaljevala potem, ko bo vložnik predložil poročilo, v katerem je utemeljena odsotnost podobnosti, ali informacije, ki utemeljujejo eno od odstopanj iz člena 8(3); glej točko 3.3 „informacije, ki jih mora predložiti vložnik“.

Ker lahko med validacijo vloge in sprejetjem mnenja/izdajo dovoljenja za promet preteče veliko časa, mora pristojni ocenjevalni organ pred izdajo/spremembo dovoljenja za promet ponovno preveriti morebitna podobna zdravila sirote, saj so lahko v tem času za isto bolezen odobrena nova zdravila sirote.

Pri **centraliziranem postopku** bo Agencija ponovno preverila morebitna podobna zdravila sirote, preden bo Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) izdal pozitivno mnenje. Kadar so opredeljena morebitna dodatna podobna zdravila, bo moral vložnik predložiti dodatno dokumentacijo o podobnosti (in po potrebi dokumentacijo, ki utemeljuje uporabo enega od odstopanj iz člena 8(3)). Do predložitve navedene dokumentacije bo postopek ustavljen.

Če se na ravni Evropske komisije med pripravo odločitve o dovoljenju za promet opredeli novo morebitno podobno zdravilo, lahko Komisija Agenciji vrne mnenje CHMP v nadaljnje vrednotenje.

3.5 Postopek za oceno podobnosti in uporabo odstopanja na podlagi „klinične superiornosti“

Po opredelitvi ustreznih proizvodov za preverjanje podobnosti proizvoda bo pristojni ocenjevalni organ začel postopek za oceno podobnosti in, v primeru pozitivnega mnenja o podobnosti, postopek za oceno, ali je odstopanje na podlagi člena 8(3) izpolnjeno.

Pristojni ocenjevalni organ mora oceniti „podobnost“ in, če je primerno, izpolnjevanje odstopanja na podlagi „klinične super-

iornosti“ hkrati z vrednotenjem kakovosti/varnosti/učinkovitosti zdravila.

Če pristojni ocenjevalni organ šele med ocenjevanjem kakovosti/varnosti/učinkovitosti sklene, da sta proizvod, ki se ocenjuje, in odobreno zdravilo sirota podobna, bo moral vložnik sočasno utemeljiti, da je eno od odstopanj iz člena 8(3) izpolnjeno.

3.5.1 Centraliziran postopek

Mnenje CHMP o „podobnosti“ in, kadar je primerno, o „klinični superiornosti“ bo del splošnega mnenja o kakovosti/varnosti/učinkovitosti. Kadar je ocenjena klinična superiornost, bo osnova za klinično superiornost opisana v Evropskem javnem poročilu o oceni.

Ponovna preučitev mnenja CHMP

Potem ko CHMP zaključi oceno podobnosti in, če je primerno, izpolnjevanja meril za odstopanje na podlagi „klinične superiornosti“, lahko vložnik zahteva ponovno preučitev mnenja CHMP v skladu z načeli iz člena 9(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

Znanstveno svetovanje ali pomoč pri pripravi protokola o podobnosti in klinični superiornosti

Vložniki, ki skušajo razviti proizvod, pri katerem se lahko pojavi podobnost z zdravilom siroto, lahko zaprosijo CHMP za znanstveno svetovanje (ali pomoč pri pripravi protokola). V svojem zahtevku za nasvet bo moral vložnik navesti svoje stališče glede podobnosti in, če je primerno, utemeljiti eno od odstopanj.

Če se namerava vložnik sklicevati na odstopanje na podlagi klinične superiornosti, lahko zaprosi in bi moral zaprositi za znanstveno svetovanje ali pomoč pri pripravi protokola glede ustreznosti študij, na podlagi katerih naj bi se dokazala klinična superiornost.

3.5.2 Nacionalni postopki, postopki vzajemnega priznavanja in decentralizirani postopki

Zelo priporočljivo je, da ustrezni pristojni ocenjevalni organ v okviru nacionalnega postopka, postopka vzajemnega priznavanja ali decentraliziranega postopka obvesti Agencijo, kakor hitro se ugotovi morebitna podobnost z odobrenim zdravilom siroto. Za zagotavljanje skladnosti ocenjevanja podobnosti in klinične superiornosti po vsej Skupnosti je priporočljivo, da se CHMP Agencije in nacionalni organ med seboj posvetujeta.

V vseh primerih je treba Agencijo obvestiti o sklepih nacionalnega organa glede podobnosti in, če je primerno, klinične superiornosti.

3.6 Postopek za uporabo odstopanja na podlagi „nesposobnosti dobave zadostnih količin“

Za odstopanje iz člena 8(3) Uredbe (ES) št. 141/2000 (imetnik dovoljenja za promet z izvornim zdravilom sirota ni sposoben dobavljati zadostnih količin zdravila) bo moral vložnik drugega proizvoda pristojnemu ocenjevalnemu organu predložiti poročilo v podporo temu odstopanju (glej točko 3.3 „informacije, ki jih mora predložiti vložnik“).

Pristojni ocenjevalni organ mora vložnikovo poročilo posredovati (drugim) državam članicam, ki lahko dajo pripombe. Pristojni ocenjevalni organ mora vzpostaviti stik tudi z imetnikom dovoljenja za promet z izvornim proizvodom in ga pozvati k predložitvi pisnih pripomb. Pristojni ocenjevalni organ mora izraziti **stališče** o izpolnjevanju odstopanja, ob upoštevanju vložnikovega poročila in pripomb, ki so jih predložili države članice in imetnik dovoljenja za promet. Če je odstopanje ocenjeno v okviru centraliziranega postopka, je to stališče del mnenja CHMP.

3.7 Vzoredna ocena dveh vlog za enako bolezen, ki se jo zdravi z zdravilom siroto

3.7.1 Centraliziran postopek

V primeru dveh vzorednih postopkov za izdajo dovoljenja za promet z morebitnima podobnima zdraviloma sirotama,

katerih vloge je Agencija prejela sočasno, so možni naslednji scenariji:

V zelo izjemnem primeru, kadar sta vlogi za izdajo dovoljenja za promet z isto indikacijo sirote *prejeti sočasno in*, ob obravnavi teh vlog v skladu z ustreznimi določbami farmacevtske zakonodaje, postopki izdaje dovoljenj *potekajo vzoredno*, mnenje o podobnosti obeh proizvodov ne bo potrebno.

Kadar pa za ti sočasni vlogi za izdajo dovoljenja za promet na podlagi preučitve vsake vloge posebej oba postopka za izdajo dovoljenja *ne potekata vzoredno*, bo potrebno mnenje o podobnosti. Takoj ko eden od proizvodov s statusom zdravila sirote pridobi dovoljenje za promet, bo vložnik za drugi proizvod obveščen, da je bilo izdano dovoljenje za promet z morebitnim podobnim zdravilom siroto. Od tega vložnika se bosta zahtevala poročilo o „podobnosti“ in, če je primerno, utemeljitev za eno od odstopanj iz člena 8(3).

3.7.2 Nacionalni postopki, postopki vzajemnega priznavanja in decentralizirani postopki

Če je bilo zdravilo določeno kot zdravilo sirota in je dovoljenje za promet s tem zdravilom v postopku ocenjevanja, vendar ga Evropska komisija še ni izdala, lahko nacionalni organ izvede vzoredno oceno morebitnega podobnega zdravila (ne sirote⁽¹⁾). Ker ni še nobenega odobrenega zdravila sirote, se lahko izda dovoljenje za promet (brez mnenja o podobnosti).

⁽¹⁾ Glej točko 3.1 zgoraj; od 20. novembra 2005 se lahko določena zdravila sirote odobrijo samo s centraliziranim postopkom izdaje dovoljenja.