

**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΚ) αριθ. 847/2000 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

της 27ης Απριλίου 2000

για τη θέσπιση διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των κριτηρίων για το χαρακτηρισμό ενός φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου και τους ορισμούς των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη»

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 141/2000 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Δεκεμβρίου 1999, για τα ορφανά φάρμακα <sup>(1)</sup>, και ιδίως τα άρθρα 3 και 8,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα καλεί την Επιτροπή να θεσπίσει τις αναγκαίες διατάξεις για την εφαρμογή του άρθρου 3 και να θεσπίσει τους ορισμούς των όρων «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη».
- (2) Για την εφαρμογή του άρθρου 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, μπορεί να είναι χρήσιμες στους υποστηρικτές και στην επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα πρόσθετες λεπτομέρειες σχετικά με τους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον καθορισμό του επιπολασμού, την ενδεχόμενη απόδοση της επένδυσης και τον ικανοποιητικό χαρακτήρα των εναλλακτικών μεθόδων διάγνωσης, πρόληψης και θεραπείας.
- (3) Οι εν λόγω πληροφορίες υποβάλλονται σύμφωνα με τις οδηγίες που εκπόνησε η Επιτροπή κατ' εφαρμογήν του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.
- (4) Δεδομένης της φύσης των σχετικών φαρμάκων και του ενδεχομένου οι προς θεραπεία παθήσεις να είναι σπάνιες, δεν κρίνεται σκόπιμο να θεσπιστούν υπερβολικά επιτακτικές απαιτήσεις για να διαπιστωθεί εάν πληρούνται τα κριτήρια.
- (5) Η εκτίμηση των κριτηρίων που προβλέπονται στο άρθρο 3 πρέπει να γίνεται με βάση κατά το δυνατόν αντικειμενικές πληροφορίες.
- (6) Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα άλλα κοινοτικά μέτρα όσον αφορά τις σπάνιες ασθένειες.
- (7) Προκειμένου να διασφαλισθεί η σωστή τήρηση των διατάξεων σχετικά με την εμπορική αποκλειστικότητα που προβλέπονται στο άρθρο 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, είναι αναγκαίο να θεσπιστούν οι ορισμοί των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη». Για τη θέσπιση των εν λόγω ορισμών πρέπει να ληφθούν υπόψη οι εργασίες και η πείρα της επιτροπής φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων κατά την αξιολόγηση των υφιστάμενων φαρμάκων, καθώς και οι σχετικές γνωμοδοτήσεις της επιστημονικής επιτροπής φαρμάκων και ιατρικών βοηθημάτων.
- (8) Οι ορισμοί πρέπει περαιτέρω να στηρίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές που προβλέπονται στο άρθρο 8 παράγραφος 5 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.
- (9) Οι παρούσες διατάξεις πρέπει να ενημερώνονται τακτικά υπό το φως των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων και της

πείρας που αποκτήθηκε κατά τον χαρακτηρισμό των ορφανών φαρμάκων και τη θέσπιση κανονιστικών διατάξεων.

- (10) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό συμμορφούνται με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

**Άρθρο 1****Σκοπός**

Ο παρών κανονισμός καθορίζει τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή του άρθρου 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα και θεσπίζει τους ορισμούς των εννοιών «παρόμοιο φάρμακο» και «υπεροχή από κλινική άποψη», με σκοπό την εφαρμογή του άρθρου 8 του προαναφερθέντος κανονισμού. Αποσκοπεί να συνδράμει τους μελλοντικούς υποστηρικτές και την επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα και τις αρμόδιες αρχές στην ερμηνεία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000.

**Άρθρο 2****Κριτήρια χαρακτηρισμού****1. Επιπολασμός πάθησης στην Κοινότητα**

Προκειμένου να οριστεί, σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 στοιχείο α) πρώτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, ότι ένα φάρμακο προορίζεται για την διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία μιας πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή χρόνια αναπηρία και που προσβάλλει, στην Κοινότητα, όχι περισσότερα από πέντε άτομα ανά 10 000 ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες και παρέχεται η τεκμηρίωση που αναφέρεται στη συνέχεια, σύμφωνα με τις οδηγίες που εκπονήθηκαν κατ' εφαρμογήν του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000:

- α) η τεκμηρίωση θα περιλαμβάνει συνημμένα έγκυρα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η ασθένεια ή η πάθηση για την οποία θα χορηγηθεί το φάρμακο προσβάλλει, στην Κοινότητα, όχι περισσότερα από πέντε άτομα ανά 10 000 κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης χαρακτηρισμού, εφόσον τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα·
- β) η τεκμηρίωση θα περιλαμβάνει κατάλληλες λεπτομέρειες για την πάθηση της οποίας επιδιώκεται η θεραπεία, καθώς και αιτιολόγηση του χαρακτήρα της πάθησης, ως πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή χρόνια αναπηρία, βάσει επιστημονικών και ιατρικών στοιχείων·
- γ) η τεκμηρίωση που υποβάλλεται από τον υποστηρικτή θα περιλαμβάνει ή θα αναφέρεται σε επισκόπηση της σχετικής επιστημονικής βιβλιογραφίας και θα παρέχει πληροφορίες από σχετικές βάσεις δεδομένων της Κοινότητας, εφόσον αυτές διατίθενται. Εάν δεν διατίθεται στην Κοινότητα καμία βάση δεδομένων, μπορεί να γίνει αναφορά σε βάσεις δεδομένων τρίτων χωρών, με την προϋπόθεση ότι έχουν γίνει οι κατάλληλες προσαρμογές·

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 18 της 22.1.2000, σ. 1.

δ) εάν η ασθένεια ή η πάθηση έχει εξετασθεί στο πλαίσιο άλλων κοινοτικών δραστηριοτήτων για τις σπάνιες ασθένειες, θα παρέχονται οι σχετικές πληροφορίες. Στην περίπτωση ασθενειών ή παθήσεων που περιλαμβάνονται σε έργα τα οποία λαμβάνουν χρηματοδοτική ενίσχυση από την Κοινότητα προκειμένου να βελτιωθεί η γνώση των σπάνιων ασθενειών, θα παρέχεται σχετικό απόσπασμα των εν λόγω πληροφοριών, όπου θα περιλαμβάνονται ειδικότερα λεπτομέρειες για τον επιπολασμό της σχετικής ασθένειας ή πάθησης.

## 2. Δυνατότητα απόδοσης της επένδυσης

Προκειμένου να οριστεί, βάσει του άρθρου 3 παράγραφος 1 στοιχείο α) δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 ότι ένα φάρμακο προορίζεται για τη διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία, στην Κοινότητα, πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή σοβαρή αναπηρία ή μιας σοβαρής και χρόνιας πάθησης και ότι η θέση σε κυκλοφορία του φαρμάκου στην Κοινότητα, χωρίς την παροχή κινήτρων, είναι ελάχιστα πιθανό να αποφέρει επαρκή έσοδα ώστε να δικαιολογείται η απαιτούμενη επένδυση, ισχύουν οι ειδικοί κανόνες και παρέχεται η κατάλληλη τεκμηρίωση σύμφωνα με τις οδηγίες που εκπονήθηκαν κατ' εφαρμογήν του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000:

- α) τα στοιχεία θα περιλαμβάνουν κατάλληλες πληροφορίες για την πάθηση που επιδιώκεται να θεραπευτεί και αιτιολόγηση του χαρακτήρα της πάθησης, ως πάθησης που συνεπάγεται κίνδυνο για τη ζωή ή σοβαρή αναπηρία ή ως σοβαρής και χρόνιας πάθησης, βάσει επιστημονικών ή ιατρικών στοιχείων·
- β) η τεκμηρίωση που υποβάλλεται από τον υποστηρικτή θα περιλαμβάνει στοιχεία για το συνολικό κόστος με το οποίο επιβαρύνεται ο υποστηρικτής κατά την πορεία ανάπτυξης του φαρμάκου·
- γ) η τεκμηρίωση που παρέχεται θα περιλαμβάνει λεπτομέρειες για οιοσδήποτε επιχορηγήσεις, φορολογικά κίνητρα ή άλλες διατάξεις ανάκτησης κόστους από τα οποία επωφελήθηκε ο υποστηρικτής στην Κοινότητα ή σε τρίτες χώρες·
- δ) στις περιπτώσεις που το φάρμακο έχει ήδη εγκριθεί για κάποια ένδειξη ή που αποτελεί αντικείμενο έρευνας για μια ή περισσότερες ενδείξεις, θα παρέχεται σαφής εξήγηση και αιτιολόγηση της μεθόδου που χρησιμοποιείται για την κατανομή του κόστους ανάπτυξης μεταξύ των διαφόρων ενδείξεων·
- ε) ο υποστηρικτής παρέχει δήλωση και αιτιολόγηση του συνολικού κόστους ανάπτυξης, το οποίο αναμένει να προκύψει μετά από την υποβολή της αίτησης χαρακτηρισμού·
- στ) ο υποστηρικτής παρέχει δήλωση και αιτιολόγηση του συνολικού κόστους παραγωγής και κυκλοφορίας, με το οποίο έχει επιβαρυνθεί κατά το παρελθόν και το οποίο αναμένει να προκύψει κατά τη διάρκεια των δέκα πρώτων ετών κυκλοφορίας του φαρμάκου·
- ζ) ο υποστηρικτής παρέχει εκτίμηση και αιτιολόγηση των αναμενόμενων εσόδων από τις πωλήσεις του φαρμάκου στην Κοινότητα κατά τη διάρκεια των δέκα πρώτων ετών μετά από την έγκρισή του·
- η) όλα τα στοιχεία κόστους και εσόδων θα προσδιορίζονται σύμφωνα με την γενικώς αποδεκτή λογιστική πρακτική και θα πιστοποιούνται από εγγεγραμμένο στην Κοινότητα ορκωτό λογιστή·
- θ) η τεκμηρίωση που παρέχεται θα περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό και την συχνότητα εμφάνισης, στην

Κοινότητα, της πάθησης για την οποία θα χορηγηθεί το φάρμακο, κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης χαρακτηρισμού.

## 3. Ύπαρξη άλλων μεθόδων διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας

Η αίτηση χαρακτηρισμού φαρμάκου ως ορφανού φαρμάκου δύναται να υποβληθεί σύμφωνα είτε με την παράγραφο 1 είτε με την παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου. Ανεξαρτήτως εάν η αίτηση χαρακτηρισμού υποβάλλεται σύμφωνα με την παράγραφο 1 ή με την παράγραφο 2, ο υποστηρικτής οφείλει επιπλέον να δηλώσει ότι δεν υφίσταται ουδεμία ικανοποιητική μέθοδος διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας της συγκεκριμένης πάθησης ή, εάν τέτοια μέθοδος υφίσταται, ότι το φάρμακο θα ωφελήσει σημαντικά όσους πάσχουν από την εν λόγω πάθηση.

Προκειμένου να καθοριστεί ότι, σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000, δεν υφίσταται καμία ικανοποιητική μέθοδος διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας της σχετικής πάθησης που να έχει εγκριθεί στην Κοινότητα ή ότι, εφόσον υπάρχει τέτοια μέθοδος, το φάρμακο θα ωφελήσει σημαντικά τα άτομα που πάσχουν από την εν λόγω πάθηση, ισχύουν οι ακόλουθοι κανόνες:

- α) παρέχονται λεπτομέρειες για οιοσδήποτε υφιστάμενες μεθόδους διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας της σχετικής πάθησης, οι οποίες έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, με αναφορά στην επιστημονική και ιατρική βιβλιογραφία ή σε άλλες σχετικές πληροφορίες. Οι εν λόγω πληροφορίες είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν φάρμακα που ήδη κυκλοφορούν, ιατρικά βοηθήματα ή άλλες μεθόδους διάγνωσης, πρόληψης ή θεραπείας που χρησιμοποιούνται στην Κοινότητα·
  - β) η τεκμηρίωση εκθέτει τους λόγους για τους οποίους οι μέθοδοι που αναφέρονται στο στοιχείο α) ανωτέρω δεν κρίνονται ικανοποιητικές  
ή
  - γ) η τεκμηρίωση εκθέτει τους λόγους για τους οποίους εκτιμάται ότι το φάρμακο του οποίου επιδιώκεται ο χαρακτηρισμός θα ωφελήσει σημαντικά τα άτομα που πάσχουν από την σχετική πάθηση.
- ## 4. Γενικές διατάξεις
- α) Ο υποστηρικτής υποβάλλει αίτηση για χαρακτηρισμό φαρμάκου ως ορφανού, σε οιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης του φαρμάκου, πριν από την υποβολή της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Η αίτηση χαρακτηρισμού μπορεί εντούτοις να υποβληθεί για νέα θεραπευτική ένδειξη ενός φαρμάκου που ήδη κυκλοφορεί. Σε αυτή την περίπτωση, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου θα υποβάλει αίτηση για ξεχωριστή άδεια κυκλοφορίας η οποία θα καλύπτει μόνο την (τις) ένδειξη(-εις) του ορφανού φαρμάκου.
  - β) Μπορούν να επιτύχουν χαρακτηρισμό φαρμάκου ως ορφανού ένας ή περισσότεροι υποστηρικτές, ακόμη και αν πρόκειται για το ίδιο φάρμακο που προορίζεται για την πρόληψη, θεραπεία ή διάγνωση της ίδιας ασθένειας ή πάθησης, υπό την προϋπόθεση ότι έχει υποβληθεί για κάθε περίπτωση πλήρης αίτηση χαρακτηρισμού, όπως προβλέπεται στις οδηγίες που ορίζονται στο άρθρο 5 παράγραφος 3.
  - γ) Εφόσον ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται από την επιτροπή για τα ορφανά φάρμακα, γίνεται αναφορά στα κριτήρια, χαρακτηρισμού που περιλαμβάνονται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 ή στο άρθρο 2 παράγραφος 2 του παρόντος κανονισμού.

## Άρθρο 3

## Ορισμοί

1. Οι ορισμοί του άρθρου 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 ισχύουν για τους συγκεκριμένους όρους, εφόσον χρησιμοποιούνται στον παρόντα κανονισμό:

— ως «ουσία» νοείται η ουσία που χρησιμοποιείται στην παρασκευή φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση, όπως ορίζεται στο άρθρο 1 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ.

2. Για την εφαρμογή του άρθρου 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα, ισχύουν οι κάτωθι ορισμοί:

— ως «σημαντικό όφελος» νοείται το από κλινική άποψη σχετικό πλεονέκτημα ή η μείζων συνεισφορά στην φροντίδα ασθενών.

3. Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 141/2000 για τα ορφανά φάρμακα, ισχύουν οι κάτωθι ορισμοί:

α) ως «δραστική ουσία» νοείται η ουσία που έχει φυσιολογική ή φαρμακολογική δράση·

β) ως «παρόμοιο φάρμακο» νοείται το φάρμακο που περιέχει παρόμοια δραστική ουσία ή ουσίες όπως αυτή(-ές) που περιέχεται(-ονται) σε ορφανό φάρμακο που κυκλοφορεί επί του παρόντος και η (οι) οποία(-ες) προορίζεται(-ονται) για την ίδια θεραπευτική ένδειξη·

γ) ως «παρόμοια δραστική ουσία» νοείται η πανομοιότυπη δραστική ουσία, ή η δραστική ουσία με τα ίδια κύρια μοριακά δομικά χαρακτηριστικά (αλλά όχι αναγκαστικά ίδια όλα τα μοριακά δομικά χαρακτηριστικά) και η οποία δρα μέσω του ίδιου μηχανισμού.

Αυτή περιλαμβάνει:

1. ισομερή, μείγμα ισομερών, σύμπλοκα, εστέρες, άλατα και παράγωγα της αρχικής δραστικής ουσίας με μη ομοιοπολικό δεσμό ή δραστική ουσία που διαφέρει από την αρχική δραστική ουσία μόνο ως προς ελάχιστες μεταβολές της μοριακής δομής, όπως ένα δομικό ανάλογο

ή

2. το ίδιο μακρομόριο ή μακρομόριο που διαφέρει από το αρχικό μακρομόριο μόνο ως προς τις μεταβολές της μοριακής δομής, όπως:

2.1. πρωτεϊνούχες ουσίες, όπου:

— η διαφορά οφείλεται σε μη πιστή μεταγραφή ή μετάφραση,

— η διαφορά μεταξύ της δομής τους οφείλονται σε μεταμεταφραστικές εκδηλώσεις (όπως διαφορετικοί τύποι γλυκοζιδίωσης) ή σε διαφορετικές τριτοταγείς δομές,

— η διαφορά στην αλληλουχία αμινοξέων δεν είναι μεγάλη. Ως εκ τούτου, δύο φαρμακολογικά συναφείς πρωτεϊνούχες ουσίες της ίδιας ομάδας [επί παραδείγματι δύο βιολογικές ενώσεις που φέρουν το ίδιο επιμέρους στέλεχος της διεθνούς κοινής ονομασίας (International Nonproprietary Name — INN)] κανονικά θεωρούνται παρόμοιες,

— τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται στο ίδιο επίτοπο αποδέκτη. Αυτά κανονικά θεωρούνται παρόμοιες ουσίες·

2.2. πολυσακχαριδικές ουσίες που έχουν τις ίδιες επαναλαμβανόμενες σακχαριδικές μονάδες, ακόμη και εάν ο αριθμός των μονάδων ποικίλλει ή εάν υφίστανται τροποποιήσεις μετά τον πολυμερισμό (συμπεριλαμβανομένης της σύζευξης)·

2.3. πολυνουκλεοτιδικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής μεταφοράς και των αντιαιγγελιαφών ουσιών), που αποτελούνται από δύο ή περισσότερα διακριτά νουκλεοτιδία, όπου:

— η διαφορά στην αλληλουχία νουκλεοτιδίων των βάσεων πουρίνης ή πυριμιδίνης ή των παραγώγων τους δεν είναι μεγάλη. Ως εκ τούτου, όσον αφορά τις αντιαιγγελιαφές ουσίες, σε περίπτωση προσθήκης ή εξάλειψης νουκλεοτιδίου(-ίων) που δεν έχει(-ουν) σημαντικές επιπτώσεις στην κινητική του υβριδισμού στον αποδέκτη, οι ουσίες κανονικά θεωρούνται παρόμοιες. Για τις ουσίες γονιδιακής μεταφοράς, εκτός εάν οι διαφορές στην αλληλουχία είναι σημαντικές, οι ουσίες κανονικά θεωρούνται παρόμοιες,

— η διαφορά μεταξύ της δομής τους αφορά τις τροποποιήσεις της βασικής σακχαρικής δομής ριβόζης ή δεσοξυριβόζης, ή στην αντικατάσταση της σακχαρικής δομής από συνθετικά ανάλογα,

— η διαφορά έγκειται στο σύστημα φορέα ή στο σύστημα μετάδοσης·

2.4. στενά συναφείς, σύνθετες και μερικώς καθοριζόμενες ουσίες (όπως δύο συναφή εμβόλια, ιών ή δύο συναφή προϊόντα κυτταροθεραπείας)

ή

3. η ίδια ραδιοφαρμακευτική δραστική ουσία, ή ουσία που διαφέρει από την αρχική ως προς το ραδιονουκλεΐδιο, το συνδεδεμένο μόριο, τη θέση σήμανσης ή το μηχανισμό σύζευξης μορίου-ραδιονουκλεΐδιου ο οποίος συνδέει το μόριο με το ραδιονουκλεΐδιο, υπό τον όρο ότι επενεργεί μέσω του ίδιου μηχανισμού·

δ) «υπεροχή από κλινική άποψη» σημαίνει ότι το φάρμακο έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει σημαντικό θεραπευτικό ή διαγνωστικό πλεονέκτημα πέραν και άνω του πλεονεκτήματος που παρέχει το ορφανό φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί με βάση ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

1. παρέχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από αυτή εγκεκριμένου ορφανού φαρμάκου (όπως εκτιμάται με βάση το αποτέλεσμα επί κλινικώς σημαντικής έκβασης σε κατάλληλες και καλώς ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Γενικώς, πρόκειται για το ίδιο είδος αποδείξεων που απαιτούνται για να στοιχειοθετηθεί η συγκριτική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών φαρμάκων. Απευθείας συγκριτικές κλινικές δοκιμές είναι γενικώς απαραίτητες, εντούτοις συγκρίσεις βασίζόμενες σε άλλες εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένων υποκαταστάτων εκβάσεων, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν. Σε κάθε περίπτωση η μεθοδολογική προσέγγιση θα πρέπει να αιτιολογείται

ή

2. παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια για σημαντική μερίδα πληθυσμού(-ών) αποδεκτών, επί παραδείγματι, μέσω της εξάλειψης συστατικού ή λοιμογόνου παράγοντα που συσχετίζεται με σχετικώς συχνές παρενέργειες ή με σοβαρή έκθεση σε κίνδυνο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, καθίσταται αναγκαία η διεξαγωγή άμεσων συγκριτικών κλινικών δοκιμών  
ή
3. σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου δεν έχει καταδειχθεί ούτε η μεγαλύτερη ασφάλεια ούτε η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, έχει διενεργηθεί επίδειξη για να καταδειχθεί ότι το φάρμακο συνεισφέρει άλλως πως τα μέγιστα στη διάγνωση ή στην φροντίδα ασθενών.

#### Άρθρο 4

#### Έναρξη ισχύος

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την επόμενη ημέρα από την υιοθέτησή του από την Επιτροπή και εφαρμόζεται από την ίδια ημέρα.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 27 Απριλίου 2000.

Για την Επιτροπή  
Erkki LIIKANEN  
Μέλος της Επιτροπής