

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας ή την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας, ανάλογα με την περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των εγκεκριμένων ενδείξεων για έκαστο προϊόν

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη(βλ. Παράρτημα Ι)

Στις 18 Ιανουαρίου 2012, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας: διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη, διϋδροεργοκριστίνη, διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη και νικεργολίνη. Κατόπιν μιας εθνικής επανεξέτασης φαρμακοεπαγρύπνησης που διενεργήθηκε το 2011, σοβαρές περιπτώσεις ίνωσης και εργοτισμού αναφέρθηκαν σε νέες αυθόρμητες κοινοποιήσεις οι οποίες αφορούσαν σε ορισμένα εκ των εν λόγω προϊόντων, η δε Γαλλία θεώρησε ότι οι λίγες αποδείξεις της αποτελεσματικότητας δεν αντισταθμίζουν την ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια. Συνεπώς, ζητήθηκε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της για το εάν η άδεια κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί σε σχέση με τις ακόλουθες ενδείξεις:

- Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο (PAOD, στάδιο II)
- Επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud
- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου πιθανώς αγγειακής προέλευσης
- Οξείες αμφιβληστροπάθειες αγγειακής προέλευσης
- Προφύλαξη της ημικρανίας
- Ορθοστατική υπόταση
- Συμπτωματική θεραπεία αγγειο-λεμφικής ανεπάρκειας

Η διϋδροεργοκρυπτίνη είναι ένα αλκαλοειδές της ερυσιβώδους όλυρας που δρα ως αγωνιστής των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D2 και εν μέρει ως αγωνιστής των υποδοχέων D1. Σε αρουραίους, η διϋδροεργοκρυπτίνη φαίνεται ότι ενεργοποιεί αντιοξειδωτικά ενζυματικά συστήματα που μεταβάλλονται φυσιολογικά κατά τη γήρανση. Διατίθεται σε συνδυασμό με καφεΐνη η οποία μπορεί να ενισχύει την πεπτική απορρόφηση του εν λόγω αλκαλοειδούς της ερυσιβώδους όλυρας.

Από τις εγκεκριμένες ενδείξεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη, οι ενδείξεις που εμπίπτουν στο πεδίο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και έχουν εγκριθεί σε τουλάχιστον ένα κράτος μέλος είναι οι ακόλουθες (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν):

- Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud

Πράγματι, η διϋδροεργοκρυπτίνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας και καλύπτονται από την παρούσα διαδικασία, έχει εγκριθεί στη Γαλλία από το 1979 μόνο για τις προαναφερθείσες ενδείξεις και μόνο σε συνδυασμό με καφεΐνη. Σε άλλα κράτη της ΕΕ κυκλοφορούν εγκεκριμένα προϊόντα που περιέχουν μόνο διϋδροεργοκρυπτίνη, οι ενδείξεις τους όμως δεν ενέπιπταν στον σκοπό της παρούσας διαδικασίας παραπομπής (λ.χ. νόσος του Πάρκινσον) και δεν περιλαμβάνονται στην εν λόγω επανεξέταση.

Οι Κάτοχοι Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, περιλαμβανομένων των δεδομένων που έχουν καταστεί διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Οι ΚΑΚ υπέβαλαν επίσης τις δικές τους επισκοπήσεις και κριτικές περιλήψεις για όλες τις αυθόρμητες αναφορές αντιδράσεων ίνωσης (καρδιακές με ή χωρίς πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, πνευμονικές, πλευρικές, περιτοναϊκές, οπισθοπεριτοναϊκές, κλπ.) και εργοτισμού που σχετίζονται με τα φαρμακευτικά τους προϊόντα τα οποία περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας. Όπου ήταν εφικτό, παρασχέθηκε επισκόπηση όλων των λοιπών διαθέσιμων δεδομένων (λ.χ. βιβλιογραφικά, προκλινικά και άλλα κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων επιδημιολογικών μελετών), συναφών προς την αξιολόγηση του κινδύνου ίνωσης.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοκρυπτίνης/καφεΐνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Συνολικά, για την ένδειξη “συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)”, οι ΚΑΚ προσκόμισαν 6 δημοσιεύσεις (που χρονολογούνται από το 1983 έως το 1998) με επαρκή σχεδιασμό μελετών (τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες μέσω εικονικού φαρμάκου) προκειμένου να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα, συν μία μελέτη για τη γνωστική έκπτωση αγγειακής προέλευσης η οποία δεν εξετάστηκε περαιτέρω. Ο αριθμός των ασθενών θεωρήθηκε επαρκής σε 4 μελέτες (146, 203, 155 και 324 ασθενείς) αλλά μικρός σε 2 μελέτες (50 και 49 ασθενείς). Λαμβάνοντας υπόψη την εγκεκριμένη χρόνια ένδειξη, η διάρκεια των εν λόγω μελετών ήταν σύντομη (2 ή 3 μήνες). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις περισσότερες εκ των μελετών αυτών παρουσίαζαν πολύ διαφορετικά συμπτώματα χωρίς να υπάρχει τυποποιημένη διάγνωση. Σε 2 μελέτες, η κλινική διάγνωση των ασθενών ήταν ήπιο οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο (σταδίου 2-3 της κλίμακας σφαιρικής επιδείνωσης) (μελέτη Scarzella) και με αρχικού σταδίου γεροντική επιδείνωση του εγκεφάλου χωρίς άνοια ή μείζονα περιβαλλοντική εξάρτηση, βάσει των κριτηρίων DSM-III (μελέτη Babeau). Η τελευταία αυτή διάγνωση δεν περιλαμβάνεται πλέον στα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV-TR. Τα αποτελέσματα ήταν ανομοιογενή και δεν υπήρχε καμία συνοχή μεταξύ των μελετών. Γενικά, η CHMP ήταν της άποψης ότι τα μεθοδολογικά σφάλματα και η απουσία πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας δεν επιτρέπουν ούτε την άντληση συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα ούτε την τεκμηρίωση κάποιας ένδειξης με τυποποιημένη διάγνωση.

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, τον Δεκέμβριο του 2012 συγκλήθηκε επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) στο πλαίσιο της οποίας οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν, βάσει της κλινικής τους εμπειρίας, εάν η ουσία έχει επίδραση στη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας). Η ομάδα υπογράμμισε ότι η αιτούμενη ένδειξη δεν χρησιμοποιείται πλέον στην κλινική πρακτική και ότι, από κλινικής άποψης, επί του παρόντος δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη θεραπευτική αναγκαιότητα της εν λόγω δραστικής ουσίας στη θεραπεία της γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους.

Όσον αφορά την ένδειξη “*επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud*”, όλες οι μελέτες που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της εν λόγω ένδειξης κρίθηκαν ανεπαρκούς μεθοδολογικής ποιότητας από τη CHMP (ήτοι μη ελεγχόμενος, ανοιχτός σχεδιασμός, με μικρό αριθμό ασθενών (n=20-37)). Στις μελέτες μετείχαν τόσο νέοι όσο και μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (18-78 ετών) με ιδιοπαθές ακροσύνδρομο. Μόνο μία μελέτη (μελέτη Vinckier) ανέφερε μικρή ομάδα ασθενών οι οποίοι έπασχαν από συναφή συστηματική ασθένεια. Τα τελικά σημεία κλινικής αποτελεσματικότητας ήταν πολλά και ανομοιογενή χωρίς να έχει καθοριστεί πρωτεύον τελικό σημείο. Οι μελέτες αξιολογούσαν κυρίως λειτουργικά συμπτώματα, τριχοειδοσκοπικές και πληθυσμογραφικές παραμέτρους, η κλινική συνάφεια

των οποίων θεωρήθηκε αμφισβητήσιμη από τη CHMP. Όφελος από τη θεραπεία διαφάνηκε σε ποσοστό περίπου 55-75% εκ των ασθενών, όμως η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συγκεκριμένα αποτελέσματα είναι δύσκολο να ερμηνευτούν από κλινικής άποψης και ότι, λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών, δεν είναι αξιόπιστα. Συνεπώς, η αξιοπιστία και η κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων της μελέτης θεωρήθηκαν αμφισβητήσιμα και δεν επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Κλινική ασφάλεια

Τα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν ίνωση και, ειδικότερα, ίνωση των καρδιακών βαλβίδων. Η σχέση μεταξύ της ίνωσης και της ενεργοποίησης του σεροτονινεργικού υποδοχέα, συγκεκριμένα των υποδοχέων 5-HT_{2B}, από παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας περιγράφεται εκτενώς στη βιβλιογραφία. Ο συναγωνισμός με υποδοχείς 5-HT_{2B} προκαλεί παραγωγική απόκριση και μιτογενετική δραστηριότητα των κυττάρων που εκφράζουν τον συγκεκριμένο υποδοχέα, με αποτέλεσμα να προκαλείται ινογένεση. Συνολικά, η μεταβαλλόμενη συγγένεια των σεροτονινεργικών υποδοχέων με τα διάφορα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας και οι θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται μπορεί να εξηγούν τις διαφορές που παρατηρούνται στα ποσοστά κοινοποίησης ινωτικών αντιδράσεων. Συνεπώς, ακόμη και αν από φαρμακολογικής άποψης φαίνεται αποδεκτό ότι τα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας που δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B} μπορεί να προκαλέσουν "σεροτονινεργική" νόσο των βαλβίδων παρόμοια με εκείνη που προκαλείται από καρκινοειδείς όγκους ή ινωτικές βλάβες άλλων ιστών, δεν πρέπει να παραβλέπεται ότι ορισμένα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας δεν είναι αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B}. Κατά συνέπεια, δεν είναι δυνατόν να εξαιρεθούν άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι προκαλούν ίνωση, γεγονός που υποδεικνύει αιτιώδη σχέση ανάμεσα στην ίνωση και τον συναγωνισμό των υποδοχέων 5-HT_{2A} και 5-HT_{1B}, αλλά και τεκμαιρόμενη επίδραση στον μεταφορέα σεροτονίνης.

Τα δεδομένα που προέρχονται από τα αναφερθέντα περιστατικά ίνωσης (n=3) δεν επαρκούν για την άντληση έγκυρων συμπερασμάτων. Ωστόσο, λαμβανομένης υπόψη της βελτίωσης που παρατηρήθηκε όταν η χορήγηση διϋδροεργοκρυπτίνης/καφεΐνης διακόπηκε σε μία εκ των τριών αναφερθέντων περιπτώσεων πνευμονικής ίνωσης οι οποίες σημειώθηκαν με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Υπάρχει επίσης υποψία ελλιπούς υποβολής αναφορών διότι η ουσία κυκλοφορεί εδώ και πολύ καιρό και διότι η ίνωση αναφέρεται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου.

Από τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 κατά το διάστημα 2007-2008 (ΕΜΕΑ/Η/Α-31/881), στα οποία περιλαμβάνεται η διϋδροεργοκρυπτίνη, προέκυψε ότι αρκετές περιπτώσεις πνευμονικής, καρδιακής ή οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης είναι πιθανόν να σχετίζονταν με τη χρήση διϋδροεργοκρυπτίνης στο πλαίσιο θεραπείας της νόσου του Πάρκινσον (με χορήγηση πέντε φορές υψηλότερων δόσεων). Σημειώνεται ότι μία εκ των ανωτέρω τριών περιπτώσεων ίνωσης αναφέρθηκε το 2009 (ήτοι μετά την ολοκλήρωση της προηγούμενης παραπομπής), γεγονός που καταδεικνύει ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που επιβλήθηκαν τότε δεν αποκλείουν επαρκώς τον κίνδυνο.

Βάσει των δεδομένων αυτών και των τεκμαιρόμενων φαρμακολογικών δεδομένων, η διϋδροεργοκρυπτίνη θεωρείται ότι σχετίζεται με ινωτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, πρέπει να υπογραμμιστεί η σοβαρότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η δυνητικά μοιραία έκβασή τους και ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ινωτικής διαταραχής σε ασθενείς κατόπιν της μακροχρόνιας χρήσης σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Όσον αφορά τον εργοτισμό, στη γαλλική βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης υπήρχαν αρκετά περιστατικά στα οποία η διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη ήταν το υποπτευόμενη φάρμακο για συμπτώματα που σχετίζονται με εργοτισμό. Ο ισχυρισμός το ΚΑΚ περί απουσίας τέτοιων αναφορών ήγειρε ερωτήματα

στη CHMP αναφορικά με τον τρόπο συγκέντρωσης των δεδομένων. Λαμβάνοντας υπόψη τις αναφερθείσες περιπτώσεις αγγειοσύσπασης και τη φαρμακολογική δομή του εν λόγω προϊόντος με παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο εργοτισμός.

Η CHMP εξέτασε τις προτάσεις των ΚΑΚ για τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Σε αυτά περιλαμβάνονταν η αλλαγή του καθεστώτος συνταγογράφησης, ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε ορισμένες παθήσεις, η αντένδειξη του προϊόντος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ίνωση ή σε σχέση με άλλα φάρμακα, η έκδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (DHPC) όπου υπογραμμίζεται ο κίνδυνος, ένας κατάλογος ελέγχων για συνταγογραφούντες και μια φαρμακολογική μελέτη *in vitro* για τη συγγένεια των υποδοχέων υποκατηγορίας 5-HT με το προϊόν. Παρά το γεγονός ότι ορισμένα εκ των προτεινόμενων μέτρων θα μπορούσαν να συμβάλλουν στον προσδιορισμό ασθενών με προϋπάρχουσα ίνωση, συναφή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή και αυξημένο κίνδυνο, η επιτροπή τόνισε ότι τα μέτρα αυτά δεν αποκλείουν επαρκώς το ενδεχόμενο ανάπτυξης ίνωσης και εργοτισμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς.

Γενικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι λόγω των ιδιαίτερα περιορισμένων δεδομένων για την αποτελεσματικότητα, σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να δικαιολογηθεί η έκθεση ενός ασθενή στον κίνδυνο ίνωσης και εργοτισμού.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη δεν είναι θετική δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας) και για την επικουρική θεραπεία του φαινομένου του Raynaud.

Λόγοι για την τροποποίηση/αναστολή των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας στις εξεταζόμενες ενδείξεις.
- Η επιτροπή εξέτασε τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ καθώς και το πόρισμα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενη αιτιώδης σχέση μεταξύ των ινωτικών αντιδράσεων ή εργοτισμού και της διϋδροεργοκρυπτίνης/καφεΐνης. Μάλιστα, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν την ύπαρξη τέτοιας αιτιώδους σχέσης. Υπογραμμίζεται η σοβαρότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανή μοιραία έκβασή τους.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα στοιχεία για την κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοκρυπτίνης/καφεΐνης στις επί του παρόντος αξιολογούμενες ενδείξεις είναι ιδιαίτερα περιορισμένα και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς των εν λόγω ενδείξεων δεν υπερτερεί του κινδύνου που προσδιορίζεται ανωτέρω.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη:

- Δεν είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας).
- Δεν είναι θετική για την επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK η CHMP εισηγείται:

- την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη και τα οποία αναφέρονται στο παράρτημα I, ώστε, εφόσον υπάρχουν άλλες θεραπευτικές ενδείξεις εγκεκριμένες στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, να διαγραφούν οι κατωτέρω ενδείξεις από τις πληροφορίες προϊόντος (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν και από χώρα σε χώρα), καθώς και οποιαδήποτε αναφορά στις εν λόγω ενδείξεις περιέχεται στις πληροφορίες προϊόντος, :
 - Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
 - Επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud.
- Την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη και τα οποία αναφέρονται στο παράρτημα I, εφόσον δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις εγκεκριμένες στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων αυτών. Για την άρση της αναστολής, οι ΚΑΚ πρέπει να προσδιορίσουν συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών για τους οποίους τα οφέλη του προϊόντος υπερτερούν του κινδύνου.