

**Παράρτημα**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Από την περίοδο της αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση αρχικής άδειας κυκλοφορίας του Picato διατυπώθηκαν ανησυχίες για το γεγονός ότι ενδέχεται να προκαλεί όγκους του δέρματος. Το 2017, οι πληροφορίες προϊόντος του Picato επικαιροποιήθηκαν προκειμένου να αντανakλούν τα υψηλότερα ποσοστά όγκων του δέρματος [κερατοακάνθωμα (ΚΑ)] με το ingenol mebutate 0,06 % σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Περαιτέρω, σε αρκετές μελέτες παρατηρήθηκε δυσαναλογία στη συχνότητα εμφάνισης πολυάριθμων τύπων όγκων του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή, περιλαμβανομένων του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BCC), της νόσου του Bowen και του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC), μεταξύ των σκελών του ingenol mebutate ή του συγγενούς του εστέρα ingenol disoxate και του συγκριτικού παράγοντα ή του εικονικού φαρμάκου. Για τις δυσαναλογίες αυτές προτάθηκαν αρκετές εξηγήσεις, όμως δεν κατέστη δυνατή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Ωστόσο, δεδομένης της εύλογης πιθανότητας οι εστέρες του ingenol να προάγουν ενδεχομένως την ανάπτυξη όγκων σε κάποιους ασθενείς, επιβλήθηκε η διεξαγωγή μίας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (RCT) και μίας μη παρεμβατικής μελέτης ασφάλειας, προκειμένου να χαρακτηριστεί ο εν λόγω κίνδυνος και να παρασχεθούν διαβεβαιώσεις αναφορικά με την ασφάλεια. Στη συνέχεια, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με το εάν η διεξαγωγή και η οριστικοποίηση μίας τέτοιας δοκιμής RCT μπορεί να ολοκληρωθεί εντός ενός εύλογου χρονοδιαγράμματος.

Δεδομένης της παραπάνω ανησυχίας αναφορικά με τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης νέου όγκου του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή, καθώς και της δυσκολίας λήψης κατάλληλων δεδομένων προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έκρινε ότι θα πρέπει να διεξαχθεί μια επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των δεδομένων από εν εξελίξει μελέτες, καθώς και των επιπτώσεών τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato στην εγκεκριμένη ένδειξη.

Ως εκ τούτου, στις 3 Σεπτεμβρίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato (ingenol mebutate) και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Το Picato (ingenol mebutate) εγκρίθηκε στην ΕΕ μέσω κεντρικής διαδικασίας τον Νοέμβριο του 2012 για τη δερματική θεραπεία της μη υπερκερατωσικής, μη υπερτροφικής ακτινικής κεράτωσης (ΑΚ) σε ενήλικες. Εάν η ΑΚ δεν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, ενδέχεται να εξελιχθεί σε δερματική κακοήθεια. Η γέλη Picato 150 μικρογραμμαρίων/γραμμάριο χρησιμοποιείται στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής, ενώ η γέλη Picato 500 μικρογραμμαρίων/γραμμάριο χρησιμοποιείται στον κορμό και στα άκρα. Ωστόσο, από την περίοδο της αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση αρχικής άδειας κυκλοφορίας υπήρξαν ανησυχίες για το γεγονός ότι το Picato ενδέχεται να προκαλεί όγκους του δέρματος. Ως εκ τούτου, κατά την περίοδο της αρχικής άδειας κυκλοφορίας επιβλήθηκε στον ΚΑΚ η διεξαγωγή δοκιμής, προκειμένου να διερευνηθεί ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος για SCC σε σύγκριση με την ιμικιμόδη (LP0041-63).

Η PRAC έλαβε υπόψη τα τελικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της εν λόγω μελέτης, καθώς και μια αθροιστική επανεξέταση όλων των περιστατικών όγκων του δέρματος σε κλινικές δοκιμές με το ingenol mebutate και δεδομένα σχετικά με όγκους του δέρματος από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με το ingenol mebutate και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Η PRAC έλαβε

επίσης υπόψη μη κλινικά δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς μέσω των οποίων θα μπορούσε το Picato να οδηγήσει σε ταχεία ανάπτυξη ή αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων Επιπλέον, δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από μια πρόσφατα δημοσιευμένη δοκιμή λήφθηκαν υπόψη στο πλαίσιο της γνωστής

αποτελεσματικότητας του Picato (Jansen, 2019).

Η σημαντική στατιστικά δυσαναλογία στην εκδήλωση δερματικής κακοήθειας, ιδιαίτερα του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC), μεταξύ του ingenol mebutate και του δραστικού παράγοντα ελέγχου (ιμικιμόδη) που παρατηρήθηκε στα ενδιάμεσα αποτελέσματα της δοκιμής LP0041-63 επιβεβαιώνεται στα τελικά αποτελέσματα (21 περιστατικά καρκίνου έναντι 6), γεγονός που προκαλεί μεγάλη ανησυχία. Παρότι ο KAK υποστηρίζει ότι αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί βάσει μιας εγγενούς αποτελεσματικότητας της ιμικιμόδης, μια εναλλακτική πιθανή εξήγηση είναι ότι το Picato αποτυγχάνει στην πρόληψη κακοηθειών είτε διότι προάγει την ανάπτυξη δερματικών κακοηθειών είτε διότι δεν οδηγεί στον αναμενόμενο στόχο της πρόληψης της ανάπτυξης δερματικών κακοηθειών, παρά τη μέτρια δράση που έχει στην ακτινική κεράτωση. Επιπλέον, η ιμικιμόδη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του SCC, για τον οποίο η αποτελεσματικότητά της δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Παρότι παρατηρήθηκε επίσης δυσαναλογία μεταξύ της δικλοφενάκης και της ιμικιμόδης στη δοκιμή LEIDA (Gollnick, 2019), η δυσαναλογία ήταν πιο περιορισμένη και ο χρόνος εκδήλωσης είναι λιγότερο ενδεικτικός, καθώς η διαφορά μεταξύ των δύο σκελών εμφανίστηκε σε μεταγενέστερο στάδιο. Επιπλέον, δεν είναι δυνατή η άμεση σύγκριση των δύο δοκιμών. Στο σκέλος του ingenol mebutate στη δοκιμή LP0041-63, οι δερματικές κακοήθειες εκδηλώθηκαν σε άνδρες ασθενείς ηλικίας περίπου 70 ετών, κυρίως με τύπο δέρματος Fitzpatrick II. Κανένας ασθενής δεν βρισκόταν σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Υπήρχε σημαντική στατιστικά δυσαναλογία στην εκδήλωση όγκων του δέρματος μεταξύ του ingenol disoxate και του εικονικού φαρμάκου σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τεσσάρων δοκιμών 14 μηνών, με διαφορά κινδύνου 4,9 % (CI 95 %: 2,5 %, 7,3 %). Αυτή οφείλεται στο BCC, στη νόσο του Bowen και στο SCC. Το ingenol disoxate, που σχετίζεται στενά με το ingenol mebutate ως προς τη δομή, θεωρείται ότι εμφανίζει παρόμοια βιολογική δραστηριότητα με αυτή του ingenol mebutate και η εικόνα ασφαλείας του θεωρείται συναφής για τον χαρακτηρισμό της εικόνας ασφαλείας του Picato. Ο KAK διατύπωσε την άποψη ότι τα αποτελέσματα ενδεχομένως να περιπλέκονται από μια τάση διενέργειας βιοψιών σε βλάβες που επανεμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το ingenol disoxate, διότι οι εν λόγω βλάβες εκλαμβάνονται ως «ανθεκτικές στη θεραπεία», με αποτέλεσμα να διενεργείται συνήθως βιοψία. Αυτή η υπόθεση δεν μπορεί να αποκλειστεί, ωστόσο η διέγερση της ανάπτυξης όγκων από το ingenol disoxate μπορεί επίσης να αποτελεί μια εξήγηση για την παρατηρούμενη δυσαναλογία.

Κατά την περίοδο παρακολούθησης 8 εβδομάδων στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές του ingenol mebutate για υπό θεραπεία περιοχή επιφάνειας 25 cm<sup>2</sup>, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην εκδήλωση όγκων του δέρματος. Ωστόσο, στην περίπτωση θεραπείας σε μεγαλύτερη περιοχή, υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών κλινικών δοκιμών οφειλόμενη στην ανάπτυξη KA σε ασθενείς με σοβαρές βλάβες από τον ήλιο, η οποία παρατηρήθηκε στη δοκιμή LP0105-1020. Στις μακροχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στην εκδήλωση δερματικής κακοήθειας, ανεξαρτήτως της διάρκειας της περιόδου παρακολούθησης ή της επιφάνειας της υπό θεραπεία περιοχής. Αναγνωρίζοντας ότι οι καρκίνοι του δέρματος παραμένουν σχετικά σπάνια συμβάντα τα οποία ενδεχομένως να είναι δύσκολο να παρατηρηθούν στο παρόν πλαίσιο, η πλήρης κάθαρση των γνωστών προκαρκινικών βλαβών της ακτινικής κεράτωσης (AK) από το ingenol mebutate θα αναμενόταν να μειώσει την εκδήλωση καρκίνων του δέρματος σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Παρότι η μεροληψία διάγνωσης που περιγράφεται παραπάνω δεν μπορεί να αποκλειστεί, η απουσία τέτοιας δράσης μπορεί επίσης να υποδηλώνει ότι το ingenol mebutate θεραπεύει ορισμένες προκαρκινικές βλάβες AK, αλλά επίσης υποκινεί την ανάπτυξη ορισμένων όγκων του δέρματος.

Επίσης διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η παρατηρούμενη δυσαναλογία στους όγκους του δέρματος ενδέχεται να συνδέεται με προϋπάρχουσες βλάβες SCC οι οποίες αποκαλύπτονται μόλις το AK εκκαθαριστεί αποτελεσματικά με το ingenol mebutate. Ωστόσο, εάν υποθεθεί η ύπαρξη αυτού του μηχανισμού, θα είχε παρατηρηθεί αυξημένος αριθμός SCC στις ομάδες του ingenol mebutate σε σύγκριση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία, κάτι που δεν παρατηρήθηκε. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε επίδραση «αποκάλυψης» με άλλες, πιο αποτελεσματικές θεραπείες του AK. Τέλος, παρά τους εγγενείς περιορισμούς του συνδυασμού αποτελεσμάτων από μελέτες με διαφορετικές μεθοδολογίες, παρατηρήθηκε αύξηση των δερματικών κακοηθειών στην υπό θεραπεία περιοχή έπειτα από 4 μήνες στις ομάδες του ingenol mebutate ή του ingenol disoxate σε σύγκριση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου ή του συγκριτικού παράγοντα. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι οποιαδήποτε επίδραση αποκάλυψης δεν θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη δυσαναλογία στην εκδήλωση των όγκων του δέρματος.

Κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση εξακολούθησαν να αναφέρονται αυξανόμενοι αριθμοί καρκίνων του δέρματος, κυρίως του SCC. Συνολικά, έχουν αναφερθεί 84 περιστατικά καρκίνων του δέρματος. Στην πλειονότητά τους οι αναφερόμενες δερματικές κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 4 μήνες μετά τη θεραπεία με Picato, κυρίως σε περιστατικά SCC. Παρόλο που η έκθεση των ασθενών δεν έχει

εκτιμηθεί, λαμβανομένων υπόψη των εκτιμώμενων 2,8

εκατομμυρίων κύκλων θεραπείας που έχουν

χορηγηθεί, ο αριθμός αυτός δεν φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από τα γνωστά ποσοστά υποβάθρου για αυτές τις παθήσεις. Ωστόσο, τα δεδομένα από περιστατικά μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά είναι δύσκολο να ερμηνευτούν εξαιτίας της ανάστροφης αιτιότητας. Επιπλέον, είναι μικρότερη η πιθανότητα τα συμβάντα να αναφερθούν ως σχετιζόμενα με μια θεραπεία η οποία χορηγήθηκε αρκετούς μήνες νωρίτερα. Συνεπώς, οι πιο αξιόπιστες πληροφορίες προκύπτουν από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Συμπερασματικά, δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστούν παράγοντες κινδύνου από τα διαθέσιμα δεδομένα, οι οποίοι θα επέτρεπαν τη διάκριση των ασθενών σε κατηγορίες χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για όγκους του δέρματος ειδικά μετά τη χρήση του ingenol mebutate.

Με βάση τη χημική δομή του ingenol mebutate, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί ότι ενδεχομένως να παρουσιάζει προ-ογκογενείς ιδιότητες. Μολονότι δεν είναι δυνατή προς το παρόν η αναγνώριση ενός σαφούς μηχανισμού επίδρασης του ingenol mebutate που προάγει την ανάπτυξη όγκων, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)/η μειορρύθμιση της έκφρασης της PKC.

Στο πλαίσιο αυτό, επισημαίνεται επίσης ότι μια πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη παρέχει περαιτέρω αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Picato στους 3 μήνες (67,3 % πλήρης κάθαρση) και στους 12 μήνες (42,9 % πλήρης κάθαρση). Παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό υποτροπών. Η PRAC επισήμανε επίσης ότι στην εν λόγω μελέτη η αποτελεσματικότητα του Picato είναι χαμηλότερη από την αντίστοιχη 3 εναλλακτικών θεραπειών [φωτοδυναμική θεραπεία (MAL-PDT), ιμικιμόδη και φθοριοουρακίλη]. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενα τοξικά συμβάντα. Παρόλο που αναγνωρίζεται ότι η μελέτη δεν είχε κατά πάσα πιθανότητα την απαιτούμενη ισχύ για την αξιολόγηση των κακοηθειών, με βάση τη συχνότητα εμφάνισης που αναφέρθηκε στις κλινικές δοκιμές στις οποίες παρατηρήθηκαν κακοήθειες με το ingenol, η ύπαρξη περιστατικών κακοήθειας ενδεχομένως να ήταν αναμενόμενη. Επιπλέον της φωτοδυναμικής θεραπείας, της ιμικιμόδης, της φθοριοουρακίλης και της δικλοφενάκης, η PRAC επισήμανε ότι στην περίπτωση μεμονωμένων βλαβών, η κρυοθεραπεία, η απόξεση και η χειρουργική εκτομή συνιστούν αποτελεσματικές εναλλακτικές επιλογές έναντι του ingenol mebutate.

Η PRAC επισήμανε ότι παραμένει κάποια αβεβαιότητα όσον αφορά την πιθανή επίδραση της μεροληψίας διάγνωσης, της αποκάλυψης του SCC, της δραστηριότητας της ιμικιμόδης στο εύρημα της LP0041-63, όσον αφορά τον χρόνο συγκράτησης στο ανθρώπινο δέρμα και την ύπαρξη μηχανισμού επίδρασης του ingenol που προάγει την ανάπτυξη όγκων. Ωστόσο, όπως εξηγείται παραπάνω, καμία από αυτές τις πιθανές επιδράσεις δεν επαρκούν για την ερμηνεία της παρατηρούμενης δυσαναλογίας στους όγκους του δέρματος.

Η PRAC αξιολόγησε επίσης εάν υπάρχουν μέτρα τα οποία θα επέτρεπαν την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε αποδεκτό επίπεδο. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC δεν ήταν δυνατό να προσδιορίσει τέτοια μέτρα ή τον πληθυσμό ασθενών στον οποίο η σχέση οφέλους-κινδύνου θα ήταν περισσότερο ευνοϊκή.

Λαμβάνοντας υπόψη τις σοβαρές ανησυχίες όσον αφορά τον κίνδυνο για όγκο του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή που σχετίζεται με το Picato, συμπεριλαμβανομένων των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης LP0041-63, ότι δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστούν κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου και επισημαίνοντας την πρόσφατη δημοσίευση αποτελεσμάτων τα οποία ενισχύουν τη θέση ότι η αποτελεσματικότητα του Picato δεν διατηρείται σε βάθος χρόνου, η PRAC έκρινε τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato ως μη ευνοϊκή για την εγκεκριμένη ένδειξη.

Η PRAC επισήμανε τις ενστάσεις που εξέφρασε η ομάδα εργασίας επιστημονικών συμβουλών κατά την επανεξέταση ενός πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης που πρότεινε ο ΚΑΚ προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω ο κίνδυνος για δερματική κακοήθεια και αμφισβήτησε τη σκοπιμότητά του, εξαιτίας του πολύ μεγάλου μεγέθους δείγματος που θα απαιτούσε κάτι τέτοιο. Η PRAC έκρινε ότι εξαιτίας των εγγενών περιορισμών του σχεδιασμού τους, οι μη τυχαιοποιημένες μελέτες δεν θα μπορούσαν να παρέχουν χρήσιμα δεδομένα σχετικά με τις εν λόγω ανησυχίες.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Εκτιμώντας ότι:

- Η PRAC έλαβε υπόψη της τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, για το Picato (ingenol mebutate).
- Η PRAC επανεξέτασε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες, από κλινικές δοκιμές, αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά και μη κλινικές μελέτες, σχετικά με τον κίνδυνο για όγκους του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Picato (ingenol mebutate).
- Η PRAC έκρινε ότι τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο για δερματικές κακοήθειες με το ingenol mebutate από όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικής στατιστικά δυσαναλογίας στις δερματικές κακοήθειες με το ingenol mebutate σε σύγκριση με την ιμικιμόδη που επιβεβαιώθηκε στα τελικά αποτελέσματα της μελέτης της δοκιμής LP0041-63, εγείρουν σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια.
- Η PRAC επίσης επισήμανε αποτελέσματα μελετών που υποστηρίζουν την ήδη παρατηρηθείσα ελαττούμενη αποτελεσματικότητα του Picato σε βάθος χρόνου.
- Η PRAC δεν ήταν δυνατό να προσδιορίσει μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για όγκους του δέρματος στην υπό θεραπεία περιοχή σε ένα αποδεκτό επίπεδο.
- Η PRAC δεν ήταν δυνατό να προσδιορίσει κάποια υποομάδα ασθενών στην οποία το όφελος από τη θεραπεία με το Picato θα υπερτερεί των κινδύνων.

Η επιτροπή, ως εκ τούτου, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato (ingenol mebutate) δεν είναι ευνοϊκή.

Η PRAC επισήμανε την απόφαση C(2020)856 (τελική) της Επιτροπής της Επιτροπής στις 11 Φεβρουαρίου 2020 σύμφωνα με την οποία αποσύρθηκε η άδεια κυκλοφορίας του Picato κατόπιν αιτήματος του ΚΑΚ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η εν λόγω άδεια κυκλοφορίας έχει αποσυρθεί, δεν συνιστάται καμία ρυθμιστική πράξη σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας.

### **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

#### ***Γενικό συμπέρασμα***

Η CHMP, ως εκ τούτου, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Picato δεν είναι ευνοϊκή.

Λαμβάνοντας υπόψη την απόφαση C(2020)856 (τελική) της Επιτροπής της 11ης Φεβρουαρίου 2020 σύμφωνα με την οποία η άδεια κυκλοφορίας του Picato αποσύρθηκε κατόπιν αιτήματος του κατόχου άδειας κυκλοφορίας, δεν συνιστάται καμία ρυθμιστική δράση σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας.