

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Κατά την αξιολόγηση της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΑΕΠΠΑ) για το Lemtrada (ΕΜΕΑ/Η/С/PSUSA/00010055/201809) διατυπώθηκαν νέες σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, επιπλέον των γνωστών επιφυλάξεων που έχει εκφράσει η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την εικόνα ασφάλειας της αλεμτουζουμάμης:

- Θανατηφόρα περιστατικά: Στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ διαπιστώθηκαν αρκετά θανατηφόρα περιστατικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τρέχουσες συστάσεις παρακολούθησης ενδέχεται να είναι ανεπαρκείς.
- Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια σε στενή χρονική συσχέτιση με έγχυση Lemtrada (π.χ. καρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριακός διαχωρισμός, πνευμονική αιμορραγία και εμβολή, αγγειίτιδα και θρομβοκυτταροπενία), περιλαμβανομένης μιας πιθανής μηχανιστικής συσχέτισης με τις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες, όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατική βλάβη, αυτο-ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος και σύνδρομο Guillain Barre.

Οι λιγοστές πληροφορίες και η έλλειψη αναλυτικών πληροφοριών για τα μεμονωμένα περιστατικά δεν επιτρέπουν μια εμπεριστατωμένη εκτίμηση του αντικτύπου στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada, δεδομένων και των χρονικών περιορισμών για την αξιολόγηση ΑΕΠΠΑ.

Βάσει των προαναφερθέντων, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε στις 11 Απριλίου 2019 διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ζητώντας από τον οργανισμό να αξιολογήσει τα ως άνω ζητήματα ασφάλειας και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου για το φαρμακευτικό προϊόν Lemtrada, το οποίο έχει λάβει άδεια στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον οργανισμό να διατυπώσει γνώμη σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον Οργανισμό να διατυπώσει το συντομότερο δυνατόν γνώμη σχετικά με το εάν τα προσωρινά μέτρα ήταν απαραίτητα για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η ισχύουσα σύσταση αφορά μόνο τα προσωρινά μέτρα που εισηγήθηκε η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου για το Lemtrada βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων προκαταρκτικών δεδομένων. Τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Το Lemtrada (αλεμτουζουμάμης) ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) με ενεργή νόσο που προσδιορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα. Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μια φλεγμονώδης νευροεκφυλιστική πάθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση και απώλεια νευρώνων. Στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης εμπλέκονται τόσο τα Τ όσο και τα Β λεμφοκύτταρα. Η αλεμτουζουμάμης συνδέεται στο CD52, ένα αντιγόνο της κυτταρικής επιφάνειας που απαντά σε υψηλά επίπεδα στα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα και σε χαμηλότερα επίπεδα στα φυσικά φονικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η ποσότητα του CD52 που ανιχνεύεται στα ουδετερόφιλα, τα

πλασματοκύτταρα και τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών είναι μικρή ή μηδενική. Η αλεμτουζουμάμπη δρα μέσω της αντισωματοεξαρτώμενης, κυτταρικά επαγόμενης κυτταρόλυσης και μέσω της λύσης που επιτελείται από το συμπλήρωμα, αφού πρώτα συνδεθεί με την κυτταρική επιφάνεια των T και των B λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός με τον οποίο η αλεμτουζουμάμπη δρα θεραπευτικά στην πολλαπλή σκλήρυνση είναι άγνωστος. Ωστόσο, ένας από τους συντελεστές ενδέχεται να είναι η ανοσορρύθμιση που επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης και του επανεποικισμού των λεμφοκυττάρων.

Κατά τη διαδικασία αξιολόγησης της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΑΕΠΠΑ) για το Lemtrada, η οποία κάλυψε την περίοδο από τις 13 Σεπτεμβρίου 2017 έως τις 12 Σεπτεμβρίου 2018, λιγότες ήταν οι πληροφορίες που προέκυψαν για τις νέες σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, ούτε υπήρξαν αναλυτικές πληροφορίες για μεμονωμένα περιστατικά, με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή μια εμπεριστατωμένη εκτίμηση. Οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια αφορούν:

Καρδιαγγειακές (μεταξύ άλλων και εγκεφαλοαγγειακές) αντιδράσεις που σχετίζονται χρονικά με τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης

Διαπιστώθηκαν αρκετές περιπτώσεις καρδιαγγειακών αντιδράσεων σε στενή χρονική συσχέτιση με τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης. Πολλές από αυτές ήταν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες.

Κοινός τόπος αυτών των καρδιαγγειακών αντιδράσεων ήταν η στενή χρονική συσχέτιση με την έγχυση αλεμτουζουμάμπης, καθώς τα περισσότερα από τα περιστατικά συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 1-3 ημερών από την τελευταία έγχυση. Η χρονική συσχέτιση με τις εγχύσεις αλεμτουζουμάμπης υποδηλώνει την ύπαρξη αιτιώδους σύνδεσης. Σε ορισμένες δε περιπτώσεις, διαπιστώθηκε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για δύο ώρες μετά το πέρας της, ώστε να εντοπίζονται τυχόν αντιδράσεις που σχετίζονται με αυτήν. Παρά τις συγκεκριμένες συστάσεις, στις περισσότερες περιπτώσεις η πρόβλεψη των καρδιαγγειακών αντιδράσεων πριν την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο δεν ήταν εφικτή και οι αντιδράσεις επήλθαν εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Για τον λόγο αυτό είναι αμφίβολο κατά πόσο τα ισχύοντα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων μπορούν να μετριάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης των εν λόγω καρδιαγγειακών αντιδράσεων.

Ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις

Οι αυτοάνοσες διαταραχές αποτελούν έναν από τους σοβαρούς κινδύνους που έχουν συσχετιστεί με την αλεμτουζουμάμπη. Έχουν εντοπιστεί νέες απειλητικές για τη ζωή και δυνητικά θανατηφόρες ανοσομεσολαβούμενες αντιδράσεις.

Ειδικότερα, εντοπίστηκαν περιστατικά αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης, μιας απειλητικής για τη ζωή πάθησης, η οποία εκδηλώνεται με σοβαρή υπερ-φλεγμονή που προκαλείται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και μακροφάγων. Η εκδήλωση της πάθησης συσχετίστηκε χρονικά με τον χρόνο αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος μετά την οφειλόμενη στη θεραπεία με το Lemtrada μείωση των T και των B λεμφοκυττάρων.

Επιπρόσθετα, αναφέρθηκαν αρκετά περιστατικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, μεταξύ των οποίων και θανατηφόρα.

Τα περιστατικά αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστικοκυττάρωσης και αυτοάνοσης ηπατίτιδας καταδεικνύουν ότι παρά τις συστάσεις για εντατική παρακολούθηση και εγρήγορη έως και 48 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία για τον εντοπισμό ανοσομεσολαβούμενων αντιδράσεων, δεν κατέστη εφικτή η εφαρμογή επαρκών μέτρων για τον έγκαιρο εντοπισμό τους. Ως εκ τούτου, τίθεται το ερώτημα αν τα ισχύοντα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου είναι αποτελεσματικά.

Υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές^{1, 2, 3} οι οποίες καταγράφουν βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλούνται από τα Β λεμφοκύτταρα με χρονική αφετηρία τους 6 μήνες μετά την έγχυση αλεμτουζουμάμπης. Τα περιστατικά αυτά χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες βλάβες απεικονιζόμενες με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας και από έναν απρόσμενα υψηλό συνολικό αριθμό Β λεμφοκυττάρων, κάτι που ενδεχομένως υποδεικνύει ότι η νόσος ενεργοποιείται μέσω των Β λεμφοκυττάρων. Σε αυτήν τη βάση οι συντάκτες των συγγραμμάτων διατυπώνουν την υπόθεση ότι η αυτοάνοση αντίδραση μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να κατευθύνεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Θανατηφόρα περιστατικά

Ορισμένοι από τους σοβαρούς κινδύνους που σχετίζονται με την αλεμτουζουμάμπη έχουν αποβεί μοιραίοι παρά την παρακολούθηση των ασθενών και την εφαρμογή των εν ισχύι μέτρων ελαχιστοποίησής τους, όπως η προληπτική αγωγή.

Παρότι η αποτελεσματικότητα της αλεμτουζουμάμπης σε ασθενείς που πάσχουν από υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) είναι εδραιωμένη, οι νέες σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του Lemtrada μπορεί να επηρεάσουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου. Επιπλέον, υπάρχουν σοβαρές αμφιβολίες για το κατά πόσο τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται σήμερα αρκούν για την αποτελεσματική διαχείριση των κινδύνων που συνδέονται με την αλεμτουζουμάμπη στον πληθυσμό-στόχο.

Δεδομένης της σοβαρότητας των περιστατικών που σημειώθηκαν και έως ότου ολοκληρωθεί η ενδελεχής επανεξέταση των δεδομένων, κρίνεται σκόπιμο να περιοριστεί η έκθεση νέων ασθενών στην αλεμτουζουμάμπη εισάγοντας τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε ότι η έναρξη νέων θεραπειών με Lemtrada μπορεί να γίνεται μόνο σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, παρότι έχουν υποβληθεί σε πλήρη και κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον δύο άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές, ή σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση όπου όλες οι άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές αντενδείκνυνται ή δεν είναι πρόσφορες.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε επίσης σημαντικό να εφαρμοστούν τα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων που συνιστώνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης της τρέχουσας διαδικασίας ΑΕΠΠΑ παράλληλα με τα προσωρινά μέτρα. Η επιτροπή εισηγήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ την προσθήκη προειδοποιήσεων σχετικά με τις σοβαρές αντιδράσεις που συνδέονται χρονικά με την έγχυση αλεμτουζουμάμπης, όπως μεταξύ άλλων η πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ άλλων ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), ο διαχωρισμός αυχενοκεφαλικής (π.χ. σπονδυλικής, καρωτιδικής) αρτηρίας. Προστίθενται επίσης νέες προειδοποιήσεις για την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την ηπατική βλάβη και την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση. Επιπλέον, προστίθενται οι εξής νέες ανεπιθύμητες ενέργειες: πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ άλλων ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), διαχωρισμός αυχενοκεφαλικής αρτηρίας και ουδετεροπενία.

1 Haghikia A et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol.* Φεβρουάριος 2017, 16(2):104-106

2 Wehrum et al., Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis. *Neurology.* Φεβρουάριος 2018, 90(7): e601-e605

3 Willis M et al., An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* Ιανουάριος 2017, 4(2): e320

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη της τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Lemtrada και, συγκεκριμένα, λόγω της ανάγκης για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα για τις καρδιαγγειακές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων των δεδομένων που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ. Εντοπίστηκαν αρκετές περιπτώσεις ποικίλων καρδιαγγειακών αντιδράσεων, όπως πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και αρτηριακός διαχωρισμός. Πολλά από αυτά τα περιστατικά ήταν απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα. Κοινός τόπος αυτών των καρδιαγγειακών αντιδράσεων ήταν η στενή χρονική συσχέτιση με την έγχυση αλεμτουζουμάμπης, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη αιτιώδους σύνδεσης.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε επίσης τα διαθέσιμα δεδομένα για τις ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένων των δεδομένων που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ. Εντοπίστηκαν νέες απειλητικές για τη ζωή και δυνητικά θανατηφόρες ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως, μεταξύ άλλων, η αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση και η αυτοάνοση ηπατίτιδα. Η επιτροπή επισήμανε ότι υπάρχουν πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές οι οποίες καταγράφουν βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλούνται από τα Β λεμφοκύτταρα με χρονική αφετηρία τους 6 μήνες μετά την έγχυση αλεμτουζουμάμπης.
- Επιπλέον, εντοπίστηκαν αρκετά θανατηφόρα περιστατικά τόσο στη βιβλιογραφία όσο και στη βάση δεδομένων Eudravigilance. Οι πληροφορίες από ορισμένα θανατηφόρα περιστατικά υποδεικνύουν ότι οι ισχύουσες συστάσεις παρακολούθησης μπορεί να είναι ανεπαρκείς.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου επισήμανε ότι, παρόλο που η αποτελεσματικότητα της αλεμτουζουμάμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση είναι εδραιωμένη, οι νέες αυτές σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του Lemtrada μπορούν να επηρεάσουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada και ότι, έως ότου ολοκληρωθεί η ενδελεχής επανεξέταση των δεδομένων, κρίνεται σκόπιμο να περιοριστεί η έκθεση νέων ασθενών στην αλεμτουζουμάμπη ως προσωρινό μέτρο. Ως εκ τούτου, δεδομένης της σοβαρότητας των περιστατικών που παρατηρήθηκαν, η επιτροπή εισηγήθηκε την εισαγωγή προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος, ώστε η χορήγηση της αλεμτουζουμάμπης σε νέους ασθενείς να γίνεται μόνο σε ενήλικες που πάσχουν από εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, παρότι έχουν υποβληθεί σε πλήρη και κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον δύο άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές, ή σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση όπου όλες οι άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές αντενδείκνυνται ή δεν είναι πρόσφορες.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε επίσης σημαντικό να εφαρμοστούν τα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων που συνιστώνται στο πλαίσιο της αξιολόγησης της τρέχουσας διαδικασίας ΑΕΠΠΑ παράλληλα με τα προσωρινά μέτρα. Η επιτροπή εισηγήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ την προσθήκη προειδοποιήσεων σχετικά με τις

σοβαρές αντιδράσεις που συνδέονται χρονικά με την έγχυση αλεμτουζουμάμπης, όπως, μεταξύ άλλων, η πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ άλλων ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), ο διαχωρισμός αυχενοκεφαλικής (π.χ. σπονδυλικής, καρωτιδικής) αρτηρίας. Προστίθενται επίσης νέες προειδοποιήσεις για την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την ηπατική βλάβη και την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση. Επιπλέον, προστίθενται οι εξής νέες ανεπιθύμητες ενέργειες: πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο (μεταξύ άλλων ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο), διαχωρισμός αυχενοκεφαλικής αρτηρίας και ουδετεροπενία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada (αλεμτουζουμάμπη) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Lemtrada (αλεμτουζουμάμπη).

Η σύσταση πραγματοποιείται με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.