

## **Παράρτημα Ι**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η δακλιζουμάμπη βήτα είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που τροποποιεί τη μεταγωγή σήματος από την IL-2 μέσω αποκλεισμού του σήματος του εξαρτώμενου από CD25 υψηλής συγγένειας υποδοχέα της IL-2, με αποτέλεσμα τη διαθεσιμότητα υψηλότερων επιπέδων IL-2 για μεταγωγή σήματος μέσω του μεσαίας συγγένειας υποδοχέα IL-2. Οι βασικές επιδράσεις της τροποποίησης της οδού IL-2 που πιθανώς σχετίζονται με την θεραπευτική δράση της δακλιζουμάμπης βήτα στην πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) περιλαμβάνουν τον επιλεκτικό ανταγωνισμό των αντιδράσεων των ενεργοποιημένων T κυττάρων και αύξηση των ανοσορυθμιστικών φυσικών φονέων (natural killer – NK) κυττάρων τύπου CD56<sup>bright</sup>, που έχει καταδειχθεί ότι μειώνουν επιλεκτικά τα ενεργοποιημένα T κύτταρα. Μαζί, αυτές οι ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις της δακλιζουμάμπης βήτα πιστεύεται ότι μειώνουν την παθογένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην ΠΣ και συνεπώς μειώνουν τη συχνότητα των υποτροπών και την εξέλιξη της αναπηρίας.

Το Zinbryta (δακλιζουμάμπη βήτα) έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) από την 1η Ιουλίου 2016. Από τον Νοέμβριο 2017, 2.251 ασθενείς είχαν λάβει Zinbryta στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης. Στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ), ο αριθμός των ασθενών που εκτέθηκαν κατόπιν της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας εκτιμάται σε 3.290 ασθενείς (εκ των οποίων οι 2.890 ασθενείς στη Γερμανία) και παγκοσμίως σε 5.086 ασθενείς. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, από τις 30 Νοεμβρίου 2017, η δακλιζουμάμπη βήτα κυκλοφορεί στην Αυστρία, το Βέλγιο, τη Γερμανία, τη Δανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, τη Νορβηγία, την Πολωνία, τη Σλοβενία, τη Σουηδία και τη Φινλανδία. Αρχικά έλαβε ένδειξη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) στο πλαίσιο επανεξέτασης την οποία πραγματοποίησε και που ολοκληρώθηκε στις 31 Οκτωβρίου 2017 (λόγω περιπτώσεων ανοσομεσολαβούμενης ηπατικής βλάβης) αποφάσισε τον περιορισμό της ένδειξης στη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς σε τουλάχιστον δύο τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) και για τους οποίους οποιαδήποτε άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία είτε αντενδείκνυται ή είναι ακατάλληλη. Χορηγείται υποδορίως σε δόση των 150 mg μία φορά τον μήνα.

Στις 20 Φεβρουαρίου 2018, το ινστιτούτο Paul Ehrlich Institute (PEI) ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) σχετικά με πέντε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία το 2016 και 2017 με δακλιζουμάμπη βήτα στη Γερμανία και παρατήρησαν επιδείνωση της νόσου μετά την έναρξη της θεραπείας. Η χορήγηση ισχυρών κορτικοστεροειδών ή/και πλασμαφαίρεση δεν βελτίωσε την κλινική κατάσταση: έγιναν βιοψίες εγκεφάλου, που είχαν το μη αναμενόμενο εύρημα εκτεταμένης φλεγμονής με ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα (μη αναμενόμενο σε ασθενείς με ΠΣ). Τέσσερις στους πέντε ασθενείς παρουσίασαν επίσης πυρετό, λευκοκυττάρωση, εξανθήματα/δερματικές αντιδράσεις, πληρώντας έτσι δυνητικά τα κριτήρια του συνδρόμου DRESS. Επιπλέον, στις 22 Φεβρουαρίου, το PEI ενημέρωσε σχετικά με 2 νέα περιστατικά ανοσομεσολαβούμενης νόσου με συμμετοχή του ΚΝΣ.

Λόγω της σοβαρότητας των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν και της βιολογικής αξιοπιστίας, ο κίνδυνος ανοσομεσολαβούμενης εγκεφαλίτιδας και οι επιπτώσεις της στη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να διερευνηθούν, και η επάρκεια των μέτρων ελαχιστοποίησης των κινδύνων σχετικά με την ανοσομεσολαβούμενη συμμετοχή του ΚΝΣ (εγκεφαλίτιδα) πρέπει να αξιολογηθεί.

Στις 26 Φεβρουαρίου 2018, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Zinbryta. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού, το συντομότερο δυνατόν, σχετικά με το εάν τα προσωρινά μέτρα ήταν απαραίτητα για την προστασία της δημόσιας υγείας.

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

Πιστεύεται ότι η δακλιζουμάμπη βήτα ασκεί τη δράση της στην ΠΣ μέσω ανοσοτροποποιητικών μηχανισμών. Ανοσομεσολαβούμενες ή αυτοάνοσες παθήσεις όπως ο διαβήτης τύπου I, η κολίτιδα, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα, μεταξύ άλλων, αναφέρθηκαν σε μικρούς αριθμούς. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι ήδη γνωστό ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με δακλιζουμάμπη βήτα. Είναι πιθανό ότι τα ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα του φαρμάκου έχουν σχέση με τις ανοσομεσολαβούμενες ανεπιθύμητες επιπτώσεις, όπως με την αυτοάνοση ηπατίτιδα, και θα μπορούσαν να σχετίζονται με τα περιστατικά εγκεφαλίτιδας και/ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας που αναφέρθηκαν.

Στη δεύτερη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (περίοδος από 27 Νοεμβρίου 2016 - 26 Μαΐου 2017), η εξέταση των περιστατικών αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας και άλλων περιστατικών ανοσοσχετικών διαταραχών έδειξε ότι έχει αναφερθεί μεγάλη ποικιλία ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών (όπως οροαρνητική αρθρίτιδα, δυσκρασίες του αίματος, διαταραχές του θυρεοειδούς, σπειραματονεφρίτιδα και δερματικές και υποδερματικές διαταραχές). Αν και ο απόλυτος αριθμός των μεμονωμένων αναφορών για κάθε διαταραχή ήταν χαμηλός, αθροιστικά υπήρχε σημαντικός αριθμός αυτοάνοσων συμβάντων που πιθανώς σχετίζονταν με τη θεραπεία με δακλιζουμάμπη βήτα. Έχουν ζητηθεί περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα περιστατικά ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να υποβληθούν στην τρίτη ΕΠΠΑ. Μετά την τρίτη ΕΠΠΑ (περίοδος από 27 Μαΐου 2017 - 26 Νοεμβρίου 2017) παρουσιάστηκαν επίσης κάποια περιστατικά αιφνίδιων θανάτων, που αποδίδονται σε αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια, αλλά δεν υπάρχουν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτά που να αποκλείουν πέραν κάθε αμφιβολίας την περίπτωση της εγκεφαλίτιδας.

Συνολικά, αναγνωρίστηκαν 12 περιστατικά εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με δακλιζουμάμπη βήτα για πολλαπλή σκλήρυνση. Τα περιστατικά αυτά αφορούσαν 10 γυναίκες, 1 άντρα (και 1 ασθενή αγνώστου φύλου), ηλικίας μεταξύ 30 και 69 ετών. 9 περιστατικά έλαβαν χώρα στη Γερμανία, 2 στις ΗΠΑ και 1 στην Ισπανία. Όλα τα περιστατικά προέρχονταν από αυθόρμητη κοινοποίηση, με εξαίρεση το περιστατικό της Ισπανίας που προερχόταν από επέκταση μιας κλινικής δοκιμής. Ο αριθμός των δόσεων που λήφθηκαν πριν από το συμβάν αναφέρθηκε σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από δύο. Κυμαινόταν μεταξύ 1 και 8 δόσεων, με εξαίρεση τον Ισπανό ασθενή που είχε λάβει δακλιζουμάμπη βήτα επί 4 χρόνια.

Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς δεν βελτιώθηκαν παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή/και πλασμαφαίρεση. Σε αυτούς τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν βιοψίες εγκεφάλου, που είχαν το μη αναμενόμενο εύρημα εκτεταμένης φλεγμονής με ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα. Τουλάχιστον 5 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κλινικά συμπτώματα συμβατά με το σύνδρομο DRESS (εξάνθημα λόγω φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα), που στη μία περίπτωση επιβεβαιώθηκαν με βιοψία δέρματος, ενώ σε μια άλλη υπήρχαν ισχυρές υποψίες.

Τρία από αυτά τα περιστατικά κατέληξαν σε θάνατο, 2 ασθενείς είναι ακόμα διασωληνωμένοι, 1 έχει μέτρηση 9,5 στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας (EDSS), 1 ιάθηκε με συνέπειες, 1 ιάθηκε εν μέρει και τα υπόλοιπα περιστατικά είχαν άγνωστο αποτέλεσμα.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) εξέτασε την πιθανότητα να υφίσταται αιτιώδης σύνδεσμος με τις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, καθώς και τον πιθανό μηχανισμό μέσω του οποίου θα μπορούσαν να έχουν ενεργοποιηθεί. Αναγνωρίστηκε ότι ο μηχανισμός δράσης της δακλιζουμάμπης βήτα είναι περίπλοκος. Η δακλιζουμάμπη βήτα συνδέεται με την υπομονάδα άλφα (CD25) του υψηλής συγγένειας υποδοχέα ιντερλευκίνης-2 (IL-2). Η δακλιζουμάμπη βήτα αποκλείει το CD25 (υπομονάδα άλφα του υψηλής συγγένειας υποδοχέα IL-2), μειώνοντας τον αριθμό και τη λειτουργία των CD4+CD25+FoxP3+Treg και παράγει ενεργοποίηση και επέκταση των NK κυττάρων

τύπου CD56. Αυτό το αποτέλεσμα πιθανώς οφείλεται στην περίσσεια IL-2 που παράγεται από τα ενεργοποιημένα T κύτταρα που δεν μπορεί να συνδεθεί σε υψηλής συγγένειας υποδοχείς IL-2, αλλά είναι διαθέσιμη για σύνδεση με μεσαίας συγγένειας υποδοχείς IL-2. Η ενεργοποίηση και επέκταση των NK κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη κυτταροτοξική αντίδραση που ενδέχεται να σχετίζεται με την παθογένεση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών. Αυτός είναι δυνητικά ένας πιθανός μηχανισμός που πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Συνοψίζοντας, αναφέρθηκαν 12 περιστατικά με σοβαρά και δυνητικά θανατηφόρα ανοσομεσολαβούμενα συμβάντα με συμμετοχή του ΚΝΣ, με συμπτώματα που ήταν αρχικά συμβατά με υποτροπιάζουσα ΠΣ και αργότερα εξηγήθηκαν με μη αναμενόμενα ευρήματα στη νευροπαθολογία, με κυρίως φλεγμονώδη διαδικασία και ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα. Τα περιστατικά αυτά χαρακτηρίζονται από αργή πρόοδο και δυνητικά θανατηφόρο αποτέλεσμα ή αναπηρία. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια φαίνεται απρόβλεπτη και δεν έχει αναγνωριστεί κανένα μέτρο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στο παρόν στάδιο.

Επιπλέον, η ανάλυση των δεδομένων της ΕΠΠΑ υπέδειξε ότι αναφέρθηκε μια σειρά ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών σε όργανα εκτός από τον εγκέφαλο και το ήπαρ μετά τη χρήση του Zinbryta. Ενώ οι απόλυτοι αριθμοί για κάθε διαταραχή είναι χαμηλοί, υπάρχουν ανησυχίες ότι αυτές οι διαταραχές θα μπορούσαν να προκληθούν από ανοσομεσολαβούμενες επιπτώσεις και θα μπορούσαν να σχετίζονται αιτιωδώς με το Zinbryta.

Σημειώθηκε ότι επί του παρόντος υπάρχουν τρεις κλινικές μελέτες εν εξελίξει:

EXTEND: μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για ασθενείς από τις κύριες μελέτες. Βρίσκεται σε εξέλιξη σε 9 χώρες και περιλαμβάνει περισσότερους από 400 ασθενείς. Λόγω του συμπεράσματος της προηγούμενης αναφοράς και με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει ήδη αποφασίσει από τον Ιανουάριο του 2018 να διακόψει αυτή τη δοκιμή έως τις 30 Μαρτίου 2018.

SUSTAIN: Μια ανοικτή μελέτη φάσης 3β για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δακλιζουμάμπης για ασθενείς που αλλάζουν αγωγή από την ναταλιζουμάμπη σε 5 χώρες, 3 από τις οποίες ανήκουν στην ΕΕ (Γερμανία, Ιταλία και ΗΒ). Δεν υπάρχουν ενεργοί ασθενείς.

ZEUS: μη παρεμβατική μελέτη στη Γερμανία όπου επί του παρόντος συμμετέχουν 609 ασθενείς. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σχεδιάζει να τερματίσει τη μελέτη λόγω της αναστολής κυκλοφορίας του προϊόντος στην ΕΕ.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνσης –Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε προσεκτικά τα περιστατικά που περιγράφονται ανωτέρω, τον πιθανό μηχανισμό δράσης των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών, καθώς και το δυναμικό αυτοάνοσων ή ανοσομεσολαβούμενων αντιδράσεων που φαίνεται να σχετίζεται με το Zinbryta, τον μηχανισμό δράσης του προϊόντος, τη βιολογική αξιοπιστία και το γεγονός ότι δεν μπορούν να προβλεφθούν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για την αποτροπή των κινδύνων αυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δακλιζουμάμπη βήτα στο παρόν στάδιο. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω και έχοντας αξιολογήσει προσεκτικά όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνσης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε στο παρόν στάδιο ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος δεν είναι πλέον ευνοϊκή και ότι απαιτούνται επείγοντα μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20, παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους που αναφέρονται στα άρθρα 116 και 117 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για την προστασία των ασθενών. Η χρήση και η άδεια κυκλοφορίας του Zinbryta θα πρέπει να ανασταλούν και το προϊόν θα πρέπει να ανακληθεί από την αγορά σε επίπεδο φαρμακείων και νοσοκομείων.

Επιπλέον, κανένας νέος ασθενής δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με το Zinbryta. Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τους ασθενείς που υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπεία με το Zinbryta, να διακόψουν τη θεραπεία τους και να εξετάσουν εναλλακτικές θεραπείες επειγόντως. Οι

ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται επί τουλάχιστον 6 μήνες, καθώς μπορεί να παρουσιαστούν συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας με Zinbryta.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τις εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές των διαφόρων σταδίων ή εκδηλώσεων της νόσου. Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη ότι η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς, στους οποίους η νόσος είναι ελεγχόμενη σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση δακλιζουμάμπης βήτα, ενδέχεται να προκαλέσει υποτροπές, αλλά έκρινε ότι ο σοβαρός κίνδυνος αυτοάνοσων ή ανοσομεσολαβούμενων αντιδράσεων υπερσχύει του οφέλους που μπορεί να προσφέρει η δακλιζουμάμπη βήτα σε υποτροπιάζοντες ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας.

Σημειώθηκε ότι υπάρχουν συνεχιζόμενες κλινικές μελέτες για τις οποίες ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημέρωσε την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου ότι η θεραπεία με δακλιζουμάμπη βήτα πρόκειται να διακοπεί. Οι εθνικές αρχές που είναι αρμόδιες για τη ρυθμιστική εποπτεία αυτών των κλινικών μελετών θα προβούν στις κατάλληλες ενέργειες.

### **Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, λόγω των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που προέκυψαν για το Zinbryta, έλαβε υπόψη της τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και συγκεκριμένα την ανάγκη για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20, παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους που αναφέρονται στα άρθρα 116 και 117 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σε γραπτή και προφορική εξήγηση σχετικά με τα 12 περιστατικά σοβαρής εγκεφαλίτιδας και μηνιγγοεγκεφαλίτιδας (εκ των οποίων τα τρία ήταν θανατηφόρα) που αναφέρθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας και των δεδομένων ασφαλείας από κλινικές δοκιμές, σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο των ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών με συμμετοχή του ΚΝΣ κατά τη θεραπεία με Zinbryta. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συμπέρανε ότι οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες θα μπορούσαν να σχετίζονται αιτιωδώς με το Zinbryta.
- Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε επίσης τη γνωστή σοβαρή ανοσομεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα που σχετίζεται με το Zinbryta, καθώς και την πιθανότητα άλλων ανοσομεσολαβούμενων διαταραχών που επηρεάζουν άλλα όργανα εκτός από τον εγκέφαλο και το ήπαρ.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta δεν είναι πλέον ευνοϊκή και ότι απαιτείται να ληφθούν επείγοντα μέτρα για την προστασία των ασθενών.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την αναστολή της χρήσης και της άδειας κυκλοφορίας του Zinbryta, και την ανάκληση όλων των παρτίδων του φαρμακευτικού προϊόντος από την αγορά έως το επίπεδο των φαρμακείων και των νοσοκομείων.

- Επίσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε την κυκλοφορία μιας ανακοίνωσης προς τους επαγγελματίες της υγείας προς ενημέρωση των επαγγελματιών της υγείας σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με το Zinbryta και για την παροχή οδηγιών σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών που είχαν λάβει Zinbryta.