

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Zilucoplan (ZILBRYSQ®)*

UCB Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.02.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	23

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Tägliche Gesamtdosis nach Körpergewichtsbereich.....	24

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d. h.	Das heißt
EQ-5D-5L VAS	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision)
ID	Identifikationsnummer
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item – Revised
PZN	Pharmazentralnummer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	UCB Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1 40789 Monheim am Rhein Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	UCB Pharma S.A.
<b>Anschrift:</b>	Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Zilucoplan
<b>Handelsname:</b>	ZILBRYSQ®
<b>ATC-Code:</b>	L04AJ06
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43741
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18757028: Zilucoplan 16,6 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 1*7 18757034: Zilucoplan 16,6 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 4*7 18757063: Zilucoplan 23 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 1*7 18757086: Zilucoplan 23 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 4*7 18757092: Zilucoplan 32,4 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 1*7 18757100: Zilucoplan 32,4 mg Injektionslösung Fertigspritze, Menge 4*7
<b>ICD-10-GM-Code</b>	G70.0
<b>Alpha-ID</b>	I118117 Autoimmune Myasthenia gravis I18562 Myasthenia gravis

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zilbrysq <sup>®</sup> wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.	01.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 12. Juni 2023 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2023-B-073 gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für das Anwendungsgebiet (AWG) „Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen“ statt. Der G-BA benannte als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa.

Mit dem Schreiben vom 28. November 2023 hat der G-BA die zVT in Folge des Inkrafttretens des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz- und Versorgungsverbesserungsgesetzes (ALBVVG) wie folgt geändert:

Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Mit Zilucoplan steht ein makrozyklisches synthetisches Peptid zur Verfügung, das sich durch seinen einzigartigen dualen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen Wirkstoffen für die intensiviertere Therapie der AChR-Antikörper-positiven gMG unterscheidet: Zilucoplan bindet mit hoher Affinität an das Komplement Protein C5 und inhibiert dessen Spaltung in C5a und C5b. In der Folge wird die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes verhindert und somit die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt. Aufgrund des Wirkmechanismus blockiert Zilucoplan somit gezielt die Krankheitsursache der gMG - die pathologische Komplementaktivierung.

Der medizinische Nutzen von Zilucoplan hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von der Europäischen Arzneimittelagentur festgestellt und bestätigt. In den Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 wurde Zilucoplan bzw. Placebo zusätzlich zu Standardtherapie gegeben. Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, wurden die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan als bestverfügbare Evidenz vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Ergänzend dazu wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) durchgeführt, der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT dient. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, können in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für die Patientinnen und Patienten im AWG getroffen werden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten (gemäß des 5. Kapitel § 3 Absatz 1 und 2 der Verfahrensordnung des G-BA) der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die Ergebnisse zum

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

medizinischen Zusatznutzen werden basierend auf der Metaanalyse der Zulassungsstudien MG009 und MG010 und dem indirekten Vergleich in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo - Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010</b>			
<b>Morbidität: MG-ADL</b>			
<b>MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte)</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,52 [1,12; 2,07]; <b>0,008</b>
Placebo	103	38 (36,9)	
<b>MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	17 (17,0)	RR: 2,52 [1,10; 5,77]; <b>0,028</b>
Placebo	103	7 (6,8)	
<b>Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte im Vergleich zu Baseline)</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	67 (67,0)	HR: 1,68 [1,16; 2,43]; <b>0,006</b>
Placebo	103	50 (48,5)	
<b>Ergänzende Auswertungen</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		<i>Änderung des MG-ADL zu Baseline<sup>a</sup></i> Hedges' g: -0,51 [-0,81; -0,22]; < <b>0,001</b>
Placebo	103		<i>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL<sup>b</sup></i> Hedges' g: 0,52 [0,24; 0,80]; < <b>0,001</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r</b>			
<b>MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte)</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,45 [1,05; 2,01]; <b>0,025</b>
Placebo	103	36 (35,0)	
<b>Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte im Vergleich zu Baseline)</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	64 (64,0)	HR: 1,73 [1,19; 2,54]; <b>0,005</b>
Placebo	103	46 (44,7)	
<b>Ergänzende Auswertungen</b>			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		<i>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline<sup>a</sup></i> Hedges' g: -0,38 [-0,68; -0,09]; <b>0,011</b>
Placebo	103		<i>Standardisierte AUC der Änderung des MG-QoL15r<sup>b</sup></i> Hedges' g: 0,43 [0,15; 0,71]; <b>0,003</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
<b>Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT - indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab</b>			
<b>Morbidität</b>			
<b>MG-ADL</b>			
<b>MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte)</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,01 [0,61; 1,67]; 0,962
Ravulizumab	83	36 (43,4)	
<b>Ergänzende Auswertungen</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline<sup>a</sup></u>
Ravulizumab	83		Hedges' g: -0,18 [-0,60; 0,24]; 0,413
<b>EQ-5D-5L VAS</b>			
<b>EQ-5D-5L VAS (Verbesserung <math>\geq 15</math> Punkte)</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	28 (32,6)	RR: 1,01 [0,46; 2,19]; 0,989
Ravulizumab	84	22 (26,2)	
<b>Ergänzende Auswertung</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	71		<u>Änderung des EQ-5D-5L VAS zu Baseline<sup>a</sup></u>
Ravulizumab	84		Hedges' g: 0,17 [-0,28; 0,62]; 0,464
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r</b>			
<b>MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte)</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,12 [0,65; 1,90]; 0,702
Ravulizumab	84	31 (36,9)	
<b>Ergänzende Auswertungen</b>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline<sup>a</sup></u>
Ravulizumab	84		Hedges' g: -0,12 [-0,54; 0,30]; 0,585
p-Werte < 0,05 fett geschrieben			
a: Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.			
b: Ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung gegenüber Placebo auf Basis der Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 für die patientenrelevanten Endpunkte „Myasthenia gravis Activities of Daily Living“ („MG-ADL“) und „Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised“ („MG-QoL15r“) gezeigt werden.

Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Zilucoplan im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden.

Für den Endpunkt „MG-ADL“ zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um  $\geq 4$  Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Zilucoplan eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Zilucoplan konnte anhand der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die Ergebnisse als klinisch bedeutsam einzuordnen. Im Rahmen einer kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Studien MG0009 und MG0010 sowie der 24-Wochen-Daten aus der Open-Label-Extensionsstudie MG0011 wurde durch eine Extrapolation zudem die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittels MG-ADL untersuchten Symptomatik analysiert. Die Konsistenz und Robustheit in den Ergebnissen der verschiedenen Analyseansätze unterstützen die Annahme, dass die beobachteten statistisch signifikanten Behandlungsvorteile von Zilucoplan zu Woche 12 bis zu 24 Wochen erhalten bleiben.

Auch in den Auswertungen des Endpunkts „MG-QoL15r“ zeigten sich durchweg statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im AWG. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so früh wie möglich vorbeugen zu können.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT**

Gegenüber der zVT konnte auf Basis des indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan und der Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab ein numerischer Vorteil von Zilucoplan für die patientenrelevanten Endpunkte „MG-ADL“, „Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala“ („EQ-5D-5L VAS“) und „MG-QoL15r“ gezeigt werden.

In den Auswertungen der Endpunkte „MG-ADL“, „EQ-5D-5L VAS“ und „MG-QoL15r“ zeigten sich konsistent numerische Vorteile für die Behandlung mit Zilucoplan gegenüber der Behandlung mit Ravulizumab. Die numerischen Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab deuten auf eine mögliche Verbesserung in der Ausführung von Alltagsaktivitäten, des allgemeinen Gesundheitszustandes und damit einhergehend eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT stützen den Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG.

**Gesamtschau zum Zusatznutzens von Zilucoplan**

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, deren Leitsymptom eine stark ausgeprägte Schwäche der Muskulatur ist, die zu Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparates führt. Durch die hohe Krankheitsaktivität und -schwere werden alltägliche Aktivitäten für Patientinnen und Patienten zu einer enormen Herausforderung und schränken die Lebensqualität maßgeblich ein. Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Auf Basis der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die anhand des Endpunkts „MG-ADL“ gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo auf die Symptomatik als klinisch bedeutsam einzuordnen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „MG-QoL15r“ zeigen die durch die Behandlung mit Zilucoplan erreichte schnelle Verringerung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität. In den Studien MG0009 und MG0010 zeigten sich dabei keine Nachteile in Bezug auf unerwünschten Ereignisse (UE) von Zilucoplan gegenüber Placebo.

Der Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG wird auch durch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT Ravulizumab gestärkt: Es zeigten sich konsistent numerische Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab hinsichtlich der Morbidität anhand der Endpunkte „MG-ADL“ und „EQ-5D-5L VAS“ wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Endpunkts „MG-QoL15r“.

Aufgrund des innovativen dualen Wirkmechanismus wirkt Zilucoplan unmittelbar, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine relevante Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität erzielt, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht. Insgesamt liegt aufgrund der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome und der deutlichen Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, ein **Zusatznutzen** von Zilucoplan gegenüber der zVT vor, der **nicht quantifizierbar** ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Zilucoplan wird gemäß Fachinformation als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, deren Leitsymptom eine stark ausgeprägte Schwäche der quergestreiften Muskulatur ist. Die muskuläre Ermüdung (Myasthenie) nimmt meist im Tagesverlauf und/oder unter Belastung zu. Bei betroffenen Patientinnen und Patienten führt die muskuläre Schwäche zu Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparates. Die Symptome treten unvorhersehbar auf und schwanken in Art und Intensität. Durch die hohe Krankheitsaktivität und -schwere werden alltägliche Aktivitäten für Patientinnen und Patienten zu einer enormen Herausforderung und schränken die Lebensqualität maßgeblich ein. Im Krankheitsverlauf der gMG können sich zudem myasthene Krisen entwickeln, die durch eine zunehmende Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Behandlung erfordern. Myasthene Krisen haben, trotz intensivmedizinischer Bemühungen, eine hohe Mortalität (ca. 12 %) zur Folge. Die Zielpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, deren Krankheitsaktivität und -schwere als (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) klassifiziert wird.

Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG soll gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN von Februar 2023 eine intensivierete Therapie eingesetzt werden, d. h. eine Therapie zur Behandlung der hohen Krankheitsaktivität/-schwere inklusive therapierefraktärer gMG.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen und die zudem eine stärkere Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten von Arzt- oder Klinikbesuchen ermöglichen.

Die verfügbaren Therapieoptionen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva können eine gMG in vielen Fällen nicht ausreichend kontrollieren und haben darüber hinaus teils starke Nebenwirkungen. Daher ist häufig eine intensivierete Therapie notwendig. Für die intensivierete Therapie von AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten werden, gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie, als erste Wahl Komplementinhibitoren (z. B. Eculizumab, Ravulizumab) und FcRn-Modulatoren (z. B. Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab) für die Behandlung der gMG empfohlen. Die bisherigen empfohlenen intensivierten Therapien für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere werden überwiegend als intravenöse Infusion verabreicht, was mit diversen Nachteilen und Einschränkungen für die Patientinnen und Patienten verbunden ist. Zum einen besteht bei der Gabe von Infusionen grundsätzlich immer die Gefahr von Infusionsreaktionen. Zudem sind Patientinnen und Patienten dadurch an örtliche Infusionszentren gebunden. Zum anderen geht die Erforderlichkeit der Inanspruchnahme von regelmäßigen Therapieterminen in Infusionszentren insgesamt mit einer psychischen, physischen und hohen zeitlichen Belastung für die Patientinnen und Patienten, aber auch deren Pflegeverantwortlichen, einher. Die regelmäßigen Termine verursachen erhebliche Einschränkungen im Alltag, im Berufsleben sowie bei Reisen, und resultieren somit in einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität.

Mit Zilucoplan steht ein makrozyklisches synthetisches Peptid zur Verfügung, das sich durch seinen einzigartigen dualen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen Wirkstoffen für die intensivierete Therapie der AChR-Antikörper-positiven gMG unterscheidet: Zilucoplan bindet mit hoher Affinität an das Komplement Protein C5 und inhibiert dessen Spaltung in C5a und C5b. In der Folge wird die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes verhindert und somit die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt. Aufgrund des Wirkmechanismus blockiert Zilucoplan somit gezielt die Krankheitsursache der gMG - die pathologische Komplementaktivierung.

Zilucoplan deckt den therapeutischen Bedarf durch die folgenden Charakteristika:

- Anerkennung für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms
- Innovativer dualer Wirkmechanismus
- Tägliche subkutane Gabe verbessert Symptomatik sowie Lebensqualität
- Schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab der ersten Woche
- Ggf. Reduktion von Notfallmaßnahmen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil
- Geringe Belastung für die Patientin bzw. den Patienten und die Pflegenden durch mobile Selbstanwendung
- Mobile Selbstanwendung als neuartige Behandlungsoption
- Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen
- Reduktion des Risikos von mit dem Gesundheitswesen assoziierten Infektionen durch die Heimtherapie
- Verbesserung der Adhärenz je nach Patientenpräferenz

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	3.261 bis 5.883

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Nicht quantifizierbar	3.261 bis 5.883
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	257.374,67 € bis 337.353,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Eculizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	508.933,62 € bis 678.578,16 €
		Efgartigimod alfa		<u>i.v.</u> 34.146,60 € bis 748.664,81 € <u>s.c.</u> 66.801,76 € bis 494.333,02 €
		Ravulizumab		302.341,72 € bis 362.165,18 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Zilucoplan soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Zilbrysq<sup>®</sup> ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen, das Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat.

Zilbrysq<sup>®</sup> wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang zu Zilbrysq<sup>®</sup> verordnet und abgegeben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Annex IID des EPAR).

### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

- Haltbarkeit: 3 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Patienten können die Fertigspritze bei Raumtemperatur im Originalumkarton bei bis zu 30 °C für einen einmaligen Zeitraum von maximal 3 Monaten aufbewahren. Nachdem Zilbrysq<sup>®</sup> bei Raumtemperatur gelagert wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank gelegt, sondern muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 3 Monaten bzw. bis zum Verfallsdatum, je nachdem, was zuerst eintritt, verwendet wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung**

Zilbrysq<sup>®</sup> ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen, das Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor Therapiebeginn müssen die Patienten gegen *Neisseria meningitidis* geimpft werden. Wenn die Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung beginnen muss, muss der Patient bis 2 Wochen nach der ersten Impfung eine geeignete prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Die empfohlene Dosis ist als subkutane Injektion einmal täglich und jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit zu verabreichen.

Tabelle 1-13: Tägliche Gesamtdosis nach Körpergewichtsbereich

Körpergewicht	Dosis <sup>a</sup>	Anzahl der Fertigspritzen nach Farbe
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubinrot)
≥ 56 bis < 77 kg	23 mg	1 (orangefarbig)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (dunkelblau)
a: Die empfohlene Dosis entspricht etwa 0,3 mg/kg.		

Zilucoplan wurde bei gMG-Patienten mit Myasthenia Gravis Foundation of America Klasse V nicht untersucht.

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie noch am selben Tag verabreicht werden. Am Folgetag ist mit der normalen Dosis fortzufahren. Es sollte nicht mehr als eine Dosis pro Tag verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion angewendet.

Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel, der Bauch und die Rückseite der Oberarme.

Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen verabreicht werden, in denen die Haut empfindlich, erythematös, blutunterlaufen oder verhärtet ist oder in denen die Haut Narben oder Dehnungsstreifen aufweist.

Zilbrysq<sup>®</sup> ist für die Selbstinjektion durch den Patienten und/oder eine andere Person, die in der Verabreichung subkutaner Injektionen angemessen geschult wurde, vorgesehen. Die detaillierten Anweisungen in der Anleitung zur Anwendung am Ende der Packungsbeilage sind zu befolgen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Erfahrung mit Zilucoplan aus klinischen Studien ist bei älteren Patienten begrenzt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  ml/min). Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor.

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 9 oder niedriger) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq® bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Gegenanzeige**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die derzeit nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria meningitidis*-Infektion.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Neisseria-Infektionen****Meningokokken-Infektion*

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Zilucoplan die Anfälligkeit des Patienten für Infektionen mit *Neisseria meningitidis* erhöhen. Aus Vorsichtsgründen müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn gegen Meningokokken-Infektionen geimpft werden.

Wenn die Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung gegen Meningokokken-Infektionen beginnen muss, muss der Patient bis 2 Wochen nach der ersten Impfung eine geeignete prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten. Meningokokken-Impfstoffe reduzieren das Risiko von Meningokokken-Infektionen, schließen sie aber nicht vollständig aus.

Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W und, sofern verfügbar, gegen Serogruppe B werden zur Prävention der häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen empfohlen. Die Impfung und die prophylaktische Antibiotikabehandlung sollten gemäß den aktuellsten relevanten Leitlinien erfolgen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Während der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Infektion überwacht und bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion sind geeignete Maßnahmen wie die Behandlung mit Antibiotika und das Absetzen der Behandlung zu ergreifen, bis eine Meningokokken-Infektion ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Meningokokken-Infektionen auftreten.

Die verordnenden Ärzte sollten mit den Schulungsmaterialien zur Behandlung von Meningokokken-Infektionen vertraut sein und den mit Zilucoplan behandelten Patienten eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung und einen Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung stellen.

*Andere Neisseria-Infektionen*

Zusätzlich zu *Neisseria meningitidis* können Patienten, die mit Zilucoplan behandelt werden, auch anfällig für Infektionen mit anderen *Neisseria*-Arten sein, wie z. B. Gonokokken-Infektionen. Die Patienten sollten über die Bedeutung der Vorbeugung und Behandlung von Gonorrhö informiert werden.

*Immunisierung*

Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Beginn der Zilucoplan-Therapie Immunisierungen gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen unterziehen.

*Natriumgehalt*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Programm für den kontrollierten Zugang zu Zilbrysq®**

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, um, das potenzielle Risiko einer Meningokokken-Infektion durch Verstärkung der in der Fachinformation und der Packungsbeilage verfügbaren wesentlichen Sicherheitsinformationen zu minimieren.