

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Zilucoplan (ZILBRYSQ®)*

UCB Pharma GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Synaptische Reizweiterleitung.....	7
Abbildung 2-2: Pathophysiologie der AChR-Antikörper-positiven MG .....	8
Abbildung 2-3: Komplementkaskade .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACh	Acetylcholin
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EU	Europäische Union
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
inkl.	Inklusive
LRP4	Low-Density Lipoproteinrezeptor-assoziiertes Protein 4
MAC	Membran-Angriffs-Komplex (Membrane Attack Complex)
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
PZN	Pharmazentralnummer
VGCC	Spannungsabhängige Kalzium-Ionen-Kanäle (Voltage-Gated Calcium Channel)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Zilucoplan
<b>Handelsname:</b>	ZILBRYSQ®
<b>ATC-Code:</b>	L04AJ06

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18757028	EU/1/23/1764/001	Zilucoplan 16,6 mg Injektionslösung Fertigspritze	7 Stück
18757034	EU/1/23/1764/002	Zilucoplan 16,6 mg Injektionslösung Fertigspritze	28 Stück
18757063	EU/1/23/1764/003	Zilucoplan 23 mg Injektionslösung Fertigspritze	7 Stück
18757086	EU/1/23/1764/004	Zilucoplan 23 mg Injektionslösung Fertigspritze	28 Stück
18757092	EU/1/23/1764/005	Zilucoplan 32,4 mg Injektionslösung Fertigspritze	7 Stück
18757100	EU/1/23/1764/006	Zilucoplan 32,4 mg Injektionslösung Fertigspritze	28 Stück

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zilucoplan wird gemäß Fachinformation angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind (1).

Zilucoplan ist ein makrozyklisches synthetisches Peptid, das mit hoher Affinität an das Komplement Protein C5 bindet und dessen Spaltung in C5a und C5b inhibiert. Dadurch wird die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes (Membrane Attack Complex, MAC) verhindert und somit die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt (2–4).

### Charakterisierung der Signalübertragung an der motorischen Endplatte

#### *Aufbau der motorischen Endplatte*

Die motorische Endplatte ist eine spezialisierte chemische Synapse, die aus der präsynaptischen Membran einer Nervenzelle, der postsynaptischen Membran einer Muskelfaser sowie dem dazwischen liegenden synaptischen Spalt besteht. Als Neurotransmitter fungiert Acetylcholin (ACh), das in Vesikeln vorliegt.

#### *Synaptische Reizweiterleitung*

An der motorischen Endplatte findet die Reizübertragung von Motoneuronen (Nervenzellen) auf Muskelfasern statt, sobald ein Aktionspotenzial die Nervenendigung erreicht (siehe Abbildung 2-1) (2, 5). In der präsynaptischen Membran der Nervenzelle sind spannungsabhängige Kalzium-Ionen-Kanäle (Voltage-Gated Calcium Channel, VGCC)

lokalisiert, welche sich als Reaktion auf Änderungen des Membranpotenzials, induziert durch Aktionspotenziale, öffnen. Daraufhin verschmelzen die Acetylcholin-haltigen Vesikel mit der präsynaptischen Membran der Nervenzelle und geben so ACh in den synaptischen Spalt ab (2, 6). ACh diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an AChR an der postsynaptischen Membran der Muskelfaser. Dadurch wird ein Einstrom von Natrium-Ionen in die Muskelfaser induziert, was schließlich die Ausbreitung eines Aktionspotenzials entlang der Muskelfaser bewirkt und so die Muskelkontraktion auslöst (2). Für die Beendigung der Erregung spielt das Enzym Acetylcholin-Esterase, welches sich an der postsynaptischen Membran der Nervenfaser befindet, eine zentrale Rolle: Das Enzym vermittelt einen schnellen Abbau und die Wiederaufnahme von ACh und limitiert damit dessen Wirkung und die Dauer der Erregung (2, 7).

Neben der Acetylcholin-Esterase sind an der postsynaptischen Membran der Nervenfaser die Proteine Agrin, Rapsyn, das Low-Density Lipoproteinrezeptor-assoziiertes Protein 4 (LRP4) und die Muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) lokalisiert. Sie sind an der Bildung und Erhaltung der Funktion und Feinstruktur der postsynaptischen Membran beteiligt (2, 8, 9).

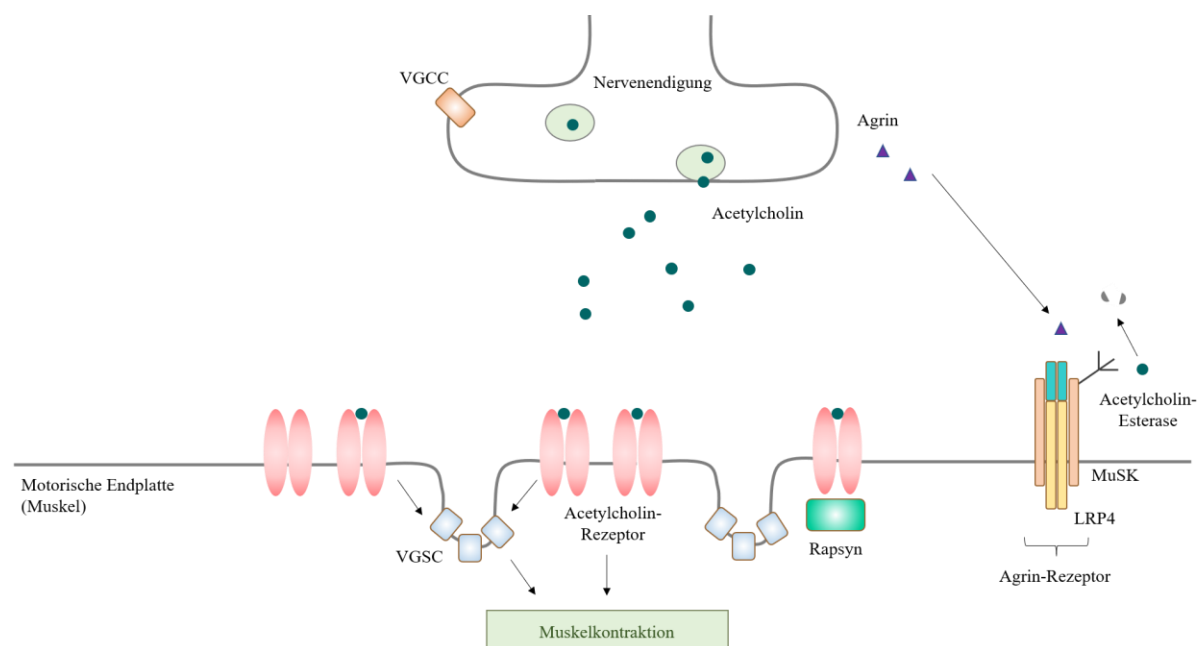


Abbildung 2-1: Synaptische Reizweiterleitung

Quelle: modifiziert nach Gilhus 2016 und Howard 2018 (2, 10)

### Klinische Manifestation der Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) ist eine heterogene, chronische, neuromuskuläre Autoimmunkrankheit, die durch eine gestörte synaptische Übertragung an der motorischen Endplatte gekennzeichnet ist und zu einer beeinträchtigten Muskelkontraktion führt (11–13). Die MG ist durch eine fluktuierende Schwäche der Muskeln gekennzeichnet, die für lebenswichtige Funktionen wie Atmen, Schlucken und Beweglichkeit verantwortlich sind. Man geht davon aus, dass mehrere Faktoren für die Pathologie der Erkrankung verantwortlich sind,



darunter das Komplementsystem, Immunzellen und pathologische Immunglobulin G-Autoantikörper (2, 12, 14). Die meisten Betroffenen haben Autoantikörper gegen AChR. Darüber hinaus können Autoantikörper auch gegen MuSK, LRP4 oder andere Schlüsselkomponenten der motorischen Endplatte gerichtet sein (11). Die klinische Manifestation der Erkrankung kann sich abhängig vom Autoantikörper unterscheiden, insbesondere in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen auf die derzeitige Behandlung (15).

### Pathophysiologie der AChR-Antikörper-positiven Myasthenia gravis

Autoantikörper, die gegen AChR gerichtet sind, reduzieren die synaptische Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte über drei Mechanismen: Sie blockieren die Bindung von ACh an AChR, sie verstärken die Internalisierung und den Abbau von AChR, die durch Autoantikörper miteinander vernetzt sind und sie aktivieren die Komplementkaskade, welche in die Bildung von MAC mündet (2, 10). Dies führt zu einer Verarmung an AChR und zur Komplementvermittelten Zerstörung der Feinstruktur an der postsynaptischen Membran (siehe Abbildung 2-2).

Die Signalübertragung an der motorischen Endplatte wird somit durch mehrere Mechanismen beeinträchtigt, was zu einer reduzierten neuromuskulären Übertragung und der charakteristischen fluktuierenden Muskelschwäche führt, die mit MG assoziiert ist.

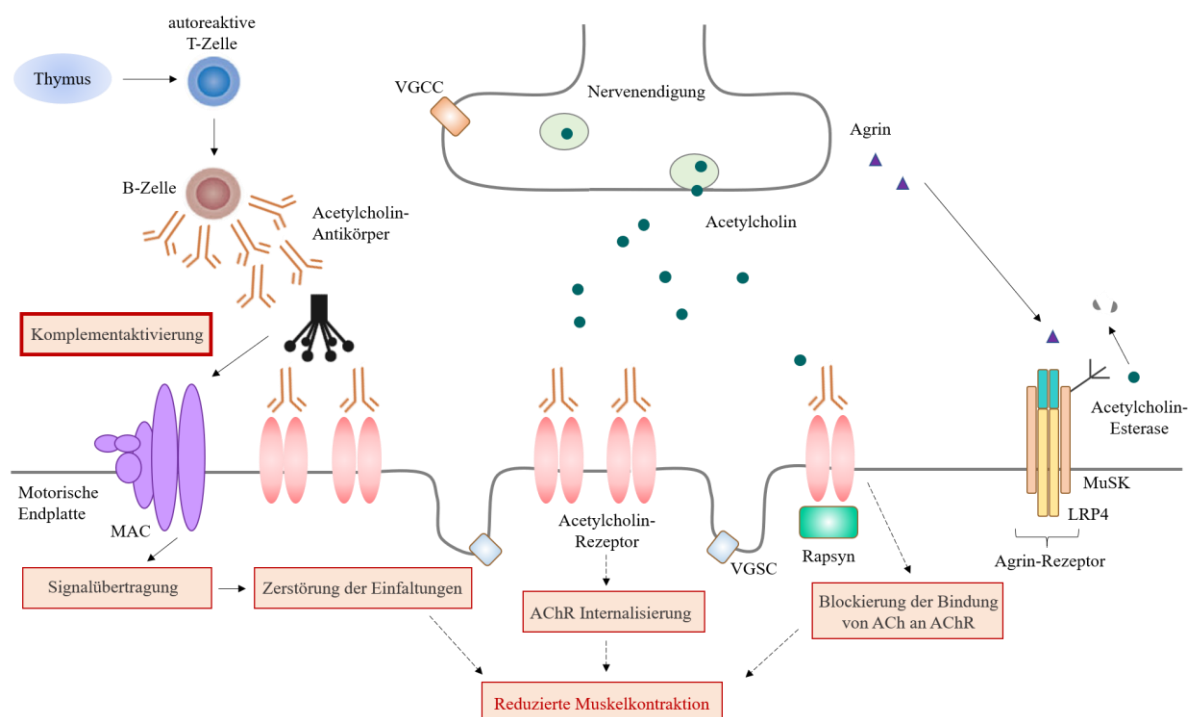


Abbildung 2-2: Pathophysiologie der AChR-Antikörper-positiven MG

Quelle: modifiziert nach Gilhus 2016 und Howard 2018 (2, 10)

### **Wirkmechanismus von Zilucoplan**

Das zu bewertende Arzneimittel Zilucoplan inhibiert das Komplementsystem ein, das durch AChR-Antikörper aktiviert wird. Im Folgenden wird daher die (pathologische) Aktivierung der Komplementkaskade näher beschrieben.

#### *Aufbau und Aktivierung der Komplementkaskade*

Die Komplementkaskade umfasst mehr als 30 Proteine, die im Plasma und auf Zelloberflächen lokalisiert sind und deren Aktivierung sequenziell und streng reguliert erfolgt. Sie dient der Abwehr von Infektionen, indem Mikroorganismen erkannt und beseitigt werden. Darüber hinaus trägt die Kaskade zur Beseitigung von Immunkomplexen und toten oder pathologisch veränderten körpereigenen Zellen bei (2, 16, 17).

Die Komplementkaskade kann über drei verschiedene Signalwege aktiviert werden: Den klassischen Signalweg, den Lektin-Signalweg und den alternativen Signalweg (siehe Abbildung 2-3) (2). Bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG erfolgt die pathologische Aktivierung der Komplementkaskade insbesondere über den klassischen Signalweg durch Antigen-Antikörper-Komplexe. Daher wird dieser im Folgenden näher beschrieben.

Der klassische Signalweg wird initiiert, wenn der Komplementfaktor C1 an einen Antigen-Antikörperkomplex bindet (bei MG einen AChR/AChR-Antikörper-Komplex) und damit aktiviert wird (2, 18). Das aktivierte C1 spaltet C4 und C2, was in der Formierung der C3 Konvertase resultiert. Diese spaltet C3, woraufhin sich das resultierende C3b gemeinsam mit weiteren Fragmenten zur C5 Konvertase formiert. Die C5 Konvertase startet den Prozess der Bildung des MAC, indem sie C5 in C5a und C5b spaltet. C5b verbindet sich mit C6, C7, C8 und multiplen C9 Molekülen zum MAC. Dieser bildet eine großflächige Pore in der Membran, wodurch Zellen lysiert werden können. Bei der Erkrankung MG vermittelt der MAC die oben beschriebene Zerstörung der postsynaptischen Membran der Muskelfaser.

Die Beeinträchtigung der Signalübertragung an der motorischen Endplatte führt zu einer reduzierten neuromuskulären Übertragung und der charakteristischen fluktuierenden Muskelschwäche. Aufgrund des Wirkmechanismus von Zilucoplan kann dieser Prozess gehemmt werden.

Zilucoplan ist ein makrozyklisches synthetisches Peptid, das mit hoher Affinität an das Komplement Protein C5 bindet und dessen Spaltung in C5a und C5b inhibiert. Dadurch wird die Bildung des MAC verhindert und somit die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt (2–4).

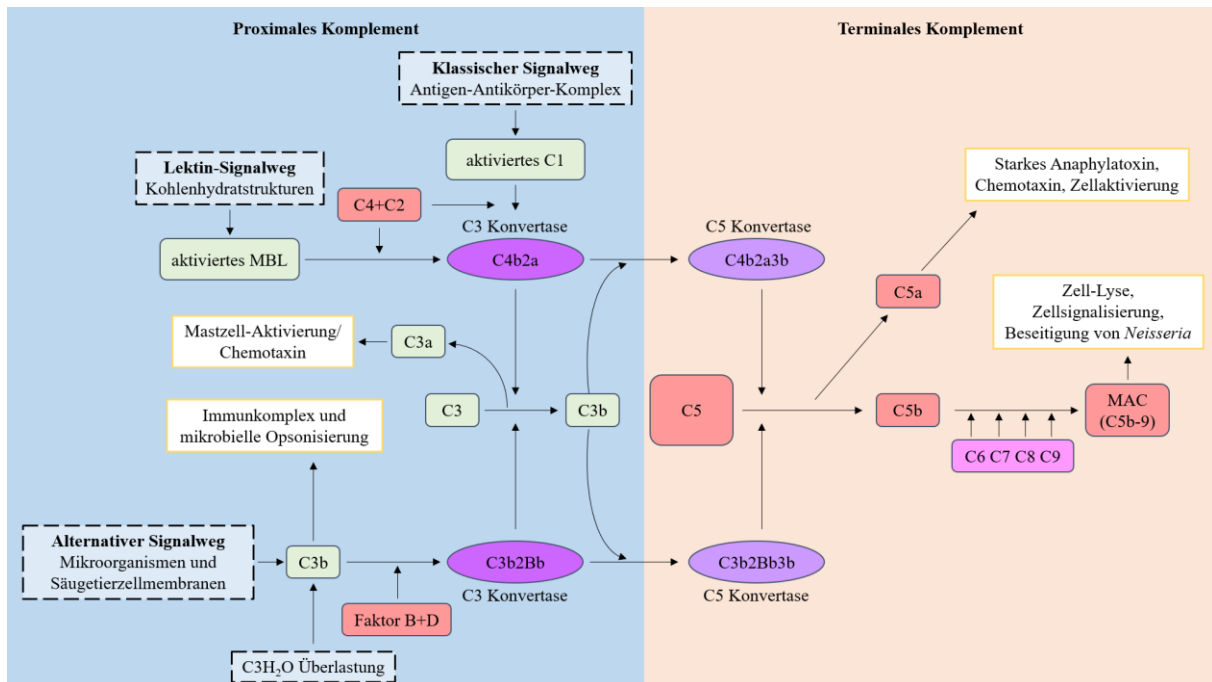


Abbildung 2-3: Komplementkaskade

Die Komplementkaskade kann über den klassischen Signalweg, den Lektin-Signalweg und den alternativen Signalweg aktiviert werden. Die proximalen Komponenten des Komplementsystems (C5-vorgelagerte Proteine) sind essenziell für die mikrobielle Opsonisierung und die Beseitigung von Immunkomplexen. Alle Signalwege der Komplementaktivierung münden in der Spaltung des Komplement Proteins C5, was zur Bildung von entzündungsfördernden und zellabtötenden Molekülen führt.

Quelle: modifiziert nach Rother 2007 und Howard 2018 (2, 18)

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von ZILBRYSQ<sup>®</sup> (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (19).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zum Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von ZILBRYSQ<sup>®</sup> sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Zilbrysq<sup>®</sup> 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Fachinformation Dezember 2023 [Data on File]; 2023.
2. Howard JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1):113–28. doi: 10.1111/nyas.13522.
3. Kaminski HJ, Ruff RL. Ocular muscle involvement by myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41(4):419–20. doi: 10.1002/ana.410410402.
4. Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M et al. Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5 for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2015; 126(23):939. doi: 10.1182/blood.V126.23.939.939.
5. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116(11):2843–54. doi: 10.1172/JCI29894.
6. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 2009; 103(1):108–14. doi: 10.1093/bja/aep150.
7. Bernard V, Girard E, Hrabovska A, Camp S, Taylor P, Plaud B et al. Distinct localization of collagen Q and PRiMA forms of acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *Mol Cell Neurosci* 2011; 46(1):272–81. doi: 10.1016/j.mcn.2010.09.010.
8. Ruegg MA, Bixby JL. Agrin orchestrates synaptic differentiation at the vertebrate neuromuscular junction. *Trends Neurosci* 1998; 21(1):22–7. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01154-5.

9. Barik A, Lu Y, Sathyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L et al. LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *J Neurosci* 2014; 34(42):13892–905. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1733-14.2014.
10. Gilhus NE. Myasthenia Gravis: Review. *N Engl J Med* 2016; 375(26):2570–81. doi: 10.1056/NEJMra1602678.
11. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016; 263(8):1473–94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z.
12. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.
13. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res* 2016; 5(k. A.):1513. doi: 10.12688/f1000research.8206.1.
14. Wolfe GI, Ward ES, Haard H de, Ulrichs P, Mozaffar T, Pasnoor M et al. IgG regulation through FcRn blocking: A novel mechanism for the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2021; 430(k. A.):1–10. doi: 10.1016/j.jns.2021.118074.
15. Wiendl H, Meisel A, Keller CW, Hoffmann S. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
16. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1058–66. doi: 10.1056/NEJM200104053441406.
17. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(10):729–40. doi: 10.1038/nri2620.
18. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol* 2007; 25(11):1256–64. doi: 10.1038/nbt1344.
19. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 01.12.2023 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Zilbrysq - zilucoplan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1764.htm>.