

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vygart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält 400 mg Efgartigimod alfa (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa ist ein Fc-Fragment des humanen rekombinanten Immunglobulins G1 (IgG1), das durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 33,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Farblos bis leicht gelb, klar bis leicht opaleszierend, pH 6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vygart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Efgartigimod alfa muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus). Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patient variieren (siehe Abschnitt 5.1).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 120 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 1 200 mg (3 Durchstechflaschen) je Infusion (siehe Abschnitt 6.6).

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Infusion nicht möglich ist, kann die Behandlung bis zu 3 Tage vor

oder nach dem geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden. Danach sollte das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist. Wenn eine Dosis um mehr als 3 Tage verschoben werden muss, sollte die Dosis nicht gegeben werden, um sicherzustellen, dass die Gabe von zwei aufeinanderfolgenden Dosen im Abstand von mindestens 3 Tagen stattfindet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vor, bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sind die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion anwenden. Es sollte vor der Anwendung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verdünnt werden, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einer Stunde hinweg gegeben werden. Vor der Anwendung von Efgartigimod alfa sollte jederzeit eine geeignete Behandlung für infusions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein. Im Falle von Infusionsreaktionen sollte die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung

- Die Lösung vor der Infusion einer Sichtprüfung auf Partikel unterziehen.
- Die gesamten 125 ml des verdünnten Arzneimittels über 1 Stunde unter Verwendung eines 0,2 µm Filters infundieren. Die gesamte Menge der Lösung infundieren und am Ende den gesamten Schlauch mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung spülen.
- Vygart sollte unmittelbar nach der Verdünnung angewendet werden und die Infusion der verdünnten Lösung sollte innerhalb von 4 Stunden nach der Verdünnung abgeschlossen sein.
- Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Ver-

dünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Nicht einfrieren. Das verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen. Die Infusion innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlenschrank abschließen. Das verdünnte Arzneimittel sollte nicht auf andere Weise als durch Stehenlassen bei Raumtemperatur erwärmt werden.

- Im Falle von Infusionsreaktionen sollte die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Es dürfen keine anderen Arzneimittel in seitliche Infusionsports injiziert oder mit Vygart gemischt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Charakterbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten der Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Die Behandlung von Patienten der MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßig postoperativen Versorgung, mit Efgartigimod alfa wurde nicht untersucht. Es sind die Reihenfolge der Einleitung etablierter Therapien zur Behandlung der MG-Krise und der Gabe von Efgartigimod alfa sowie deren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen

Da Efgartigimod alfa eine vorübergehende Verringerung des IgG-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während der Behandlung mit Vygart auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung mit Efgartigimod alfa bis zum Abklingen der Infektion berücksichtigt werden. Beim Auftreten schwerwiegender Infektionen sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Efgartigimod alfa zu verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vyvgart 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

Es können Infusionsreaktionen wie Ausschlag oder Pruritus auftreten. In der klinischen Studie waren Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Die Patienten sollten während der Gabe und eine Stunde danach auf klinische Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollte je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Nach dem vollständigen Abklingen der Reaktion kann die Anwendung vorsichtig und auf Grundlage der klinischen Bewertung fortgesetzt werden.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gemeldet. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich beim Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten.

Immunisierungen

Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden.

Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen und die Reaktion auf die Immunisierung mit diesen Impfstoffen während der Behandlung mit Efgartigimod alfa sind nicht bekannt. Bei Patienten, die mit Efgartigimod alfa behandelt werden, wird im Allgemeinen eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden.

Andere Impfstoffe können nach Bedarf zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Efgartigimod alfa angewendet werden.

Immunogenität

In der doppelblind, placebokontrollierten Studie wurden bei 25/165 Patienten (15 %) mit gMG vorbestehende Antikörper nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 17/83 Patienten (21 %) wurden behandlungsinduzierte Antikörper gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen. Bei 3 dieser 17 Patienten persistierten die behandlungsinduzierten Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) bis zum Ende der Studie. Neutralisierende Antikörper wurden bei 6/83 (7 %) der mit Vyvgart behandelten Patienten nachgewiesen, einschließlich der 3 Patienten mit persistierenden, behandlungsinduzierten Anti-Wirkstoff-Antikörpern. Eine erneute Behandlung führte nicht zu einem Anstieg der Inzidenz oder der Titer von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa.

Es gab keine offensichtliche Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit oder auf die Pharmakokinetik und pharmakodynamischen Parameter.

Therapien mit Immunsuppressiva und Cholinesteraseinhibitoren

Wenn nichtsteroidale Immunsuppressiva, Kortikosteroide und Cholinesteraseinhibitoren reduziert oder abgesetzt werden, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Krankheitsverschlechterung zu überwachen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 33,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 8,2 mg Polysorbat 80 in jeder Durchstechflasche, entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Efgartigimod alfa kann die Konzentrationen von Substanzen verringern, die an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) binden, d. h. von Immunglobulin-Arzneimitteln, monoklonalen Antikörpern oder Antikörper-Derivaten, welche die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten. Sofern möglich, wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Arzneimitteln gegebenenfalls bis auf 2 Wochen nach der letzten Dosis eines Behandlungszyklus von Vyvgart zu verschieben. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten, die Vyvgart erhalten, während sie mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen auf diese Arzneimittel überwacht werden.

Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die Konzentration von Efgartigimod alfa im Blut verringern.

Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden.

Die potenzielle Wechselwirkung mit Impfstoffen wurde in einem nichtklinischen Modell unter Verwendung von Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) als Antigen untersucht. Bei wöchentlicher Verabreichung von 100 mg/kg an Affen ergaben sich keine Auswirkungen auf die Immunantwort nach Immunisierung mit KLH.

Bei Patienten, die mit Efgartigimod alfa behandelt werden, wird im Allgemeinen eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Efgartigimod alfa während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass Antikörper, einschließlich therapeutischer monoklonaler Antikörper, aktiv durch die Plazenta transportiert werden (nach 30 Schwangerschaftswochen), indem sie an den FcRn binden.

Efgartigimod alfa kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Da davon auszugehen ist, dass Efgartigimod alfa die mütterlichen Antikörperspiegel senkt und außerdem die Übertragung mütterlicher Antikörper auf den Fötus hemmt, ist eine Verringerung des passiven Schutzes des Neugeborenen zu erwarten. Daher sind Risiken und Nutzen der Gabe von lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen an Säuglinge, die Efgartigimod alfa *in utero* ausgesetzt waren, abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung schwangerer Frauen mit Vyvgart sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Efgartigimod alfa in der Muttermilch, über Auswirkungen auf das gestillte Kind oder über Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Efgartigimod alfa in die Milch durchgeführt, daher kann eine Ausscheidung in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass maternales IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Die Behandlung stillender Frauen mit Efgartigimod alfa sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Efgartigimod alfa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ließen keinen Einfluss von Efgartigimod alfa auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyvgart hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen (bei 10,7 % bzw. 9,5 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Vyvgart wurde bei 167 Patienten mit gMG in der doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie untersucht.

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgenderweise definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen, und die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege (bei 10,7% [n = 9] der mit Efgartigimod alfa behandelten Patienten und bei 4,8% [n = 4] der mit Placebo behandelten Patienten) und Harnwegsinfektionen (bei 9,5% [n = 8] der mit Efgartigimod alfa behandelten Patienten und bei 4,8% [n = 4] der mit Placebo behandelten Patienten). Diese Infektionen waren bei Patienten, die Efgartigimod alfa erhielten, leicht bis mittelschwer (\leq Grad 2 gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Insgesamt wurden behandlungsbedingte Infektionen bei 46,4% (n = 39) der mit Efgartigimod alfa behandelten Patienten und bei 37,3% (n = 31) der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Auftreten von Infektionen betrug 6 Wochen (Medianwert). Die Inzidenz von Infektionen nahm bei nachfolgenden Behandlungszyklen nicht zu. Bei weniger als 2% der Patienten kam es zu einem Behandlungsabbruch oder einer vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung aufgrund einer Infektion.

Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren

Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren wurde bei 4,8% der mit Efgartigimod alfa behandelten Patienten und bei 1,2% der mit Placebo behandelten Patienten

berichtet. Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren wurde berichtet, wenn der Kopfschmerz in zeitlichem Zusammenhang mit der intravenösen Infusion von Efgartigimod alfa stand. Alle Ereignisse waren leicht oder mittelschwer, mit Ausnahme eines Ereignisses, das als schwerwiegend (Grad 3) gemeldet wurde.

Alle anderen Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer, mit Ausnahme eines Falles von Myalgie (Grad 3).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzugeben.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Efgartigimod alfa bekannt. Im Falle einer Überdosierung sind keine anderen eventuell auftretenden Nebenwirkungen als bei der empfohlenen Dosis zu erwarten. Die Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efgartigimod alfa.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA58

Wirkmechanismus

Efgartigimod alfa ist ein Fragment des humanen IgG1-Antikörpers, dessen Affinität für den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) erhöht wurde. Efgartigimod alfa bindet an FcRn, was zu einer Verringerung der Spiegel von zirkulierendem IgG, einschließlich pathogener IgG-Autoantikörper, führt. Efgartigimod alfa beeinflusst weder die Spiegel anderer Immunoglobuline (IgA, IgD, IgE oder IgM) noch senkt es den Albuminspiegel.

IgG-Autoantikörper sind die zugrunde liegende Ursache der Pathogenese von MG. Sie beeinträchtigen die neuromuskuläre Übertragung, indem sie an Acetylcholin-Rezeptoren (AChR), muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) oder an das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4) binden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei gMG-Patienten verringerte Efgartigimod alfa bei der empfohlenen Dosis und dem empfohlenen Behandlungsplan die IgG-Spiegel und die AChR-Autoantikörperspiegel im Serum (siehe Abschnitt 4.2). Die mittlere prozentuale Abnahme des IgG-Gesamtspiegels im Vergleich zum Ausgangswert erreichte eine Woche nach der letzten Infusion des ersten Behandlungszyklus einen Maximalwert von 61% und hatte 9 Wochen nach der letzten Infusion wieder den Ausgangswert erreicht. Eine ähnliche Wirkung wurde bei allen IgG-Subtypen beobachtet. Die Abnahme der AChR-Autoantikörperspiegel folgte einem ähnlichen Zeitverlauf mit einer maximalen mittleren prozentualen Abnahme von 58% eine Woche nach der letzten Infusion und einer Wiederherstellung des Ausgangswerts 7 Wochen nach der letzten Infusion. Ähnliche Veränderungen wurden im zweiten Zyklus der Studie festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit generalisierten Myasthenia gravis (gMG) wurde in einer 26-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (ARGX-113-1704) untersucht.

In dieser Studie mussten die Patienten beim Screening die folgenden Hauptkriterien erfüllen:

- Klasse II, III oder IV gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);
- Patienten mit positiven oder negativen serologischen Tests auf Antikörper gegen AChR;
- Gesamtscore von ≥ 5 im MG-ADL (MG-Activities of Daily Living);
- Behandlung mit stabil eingestellten Dosen einer MG-Therapie vor dem Screening, einschließlich Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmer, Steroiden oder einer nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapie

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Infektionen der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Harnwegsinfektionen	Häufig
	Bronchitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion ^a	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ^a	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*	Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren	Häufig

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

^a Von Spontanmeldungen nach der Markteinführung

Vygart 20 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



(NSIST), entweder in Kombination oder als Monotherapie [NSISTS schlossen unter anderem Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid ein];

- IgG-Werte von mindestens 6 g/l.

Patienten mit gMG der MGFA-Klasse V; Patienten mit dokumentiertem unzureichendem klinischem Ansprechen auf PLEX, Patienten, die einen Monat vor Behandlungsbeginn mit PLEX, IVIg und sechs Monate vor Behandlungsbeginn mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden, und Patienten mit aktiver (akuter oder chronischer) Hepatitis-B-Infektion, mit Hepatitis-C-Seropositivität oder mit AIDS-Diagnose waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

Es wurden insgesamt 167 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten nach Randomisierung entweder Efgartigimod alfa intravenös ($n = 84$) oder Placebo ($n = 83$). Die Behandlungsgruppen wiesen ähnliche Baseline-Merkmale auf, einschließlich des medianen Alters bei der Diagnose [45 (19–81) Jahre], des Geschlechts [die meisten waren weiblich; 75 % (Efgartigimod alfa) vs. 66 % (Placebo)], der ethnischen Zugehörigkeit [die meisten Patienten waren weiß; 84,4 %] und des medianen Zeitraums seit der Diagnose [8,2 Jahre (Efgartigimod alfa) und 6,9 Jahre (Placebo)].

Die meisten Patienten (77 % in jeder Gruppe) wurden positiv auf Antikörper gegen AChR (AChR-Ab) getestet, und 23 % der Patienten wurden negativ auf AChR-Ab getestet.

Während der Studie erhielten über 80 % der Patienten in jeder Gruppe aChE-Hemmer, über 70 % in jeder Behandlungsgruppe erhielten Steroide und etwa 60 % in jeder Behandlungsgruppe erhielten eine nichtsteroidale immunsuppressive Therapie (NSIST) in stabiler Dosierung. Zu Beginn der Studie hatten etwa 30 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe vorher noch keine NSIST erhalten.

Der mediane MG-ADL-Gesamtscore betrug in beiden Behandlungsgruppen 9,0, und der mediane Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-Score betrug 17 in der mit Efgartigimod alfa behandelten Gruppe und 16 in der Placebo-Gruppe.

Die intravenöse Behandlung der Patienten mit Efgartigimod alfa erfolgte mit 10 mg/kg einmal wöchentlich über 4 Wochen und mit maximal 3 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa wurde anhand der Skala MG-ADL (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living) gemessen, mit der die Auswirkungen der gMG auf tägliche Aktivitäten beurteilt wird. Der Gesamtscore liegt im Bereich von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten. In dieser Studie war ein MG-ADL-Responder ein Patient mit einer Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte in mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen im Vergleich zum Wert zu Anfang des Behandlungszyklus, wobei die erste Verringerung nicht später als eine Woche nach der letzten Infusion des Zyklus festzustellen war.

Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa wurde auch anhand des QMG-Scores gemessen, einem System zur Einstufung der Muskelschwäche mit einem möglichen Gesamtscore von 0 bis 39, bei dem höhere Scores eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten. In dieser Studie war ein QMG-Responder ein Patient mit einer Verringerung des QMG-Scores um ≥ 3 Punkte in mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen im Vergleich zum Wert zu Anfang des Behandlungszyklus, wobei die erste Verringerung nicht später als eine Woche nach der letzten Infusion des Zyklus festzustellen war.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Vergleich des Prozentsatzes der MG-ADL-Responder während des ersten Behandlungszyklus (C1) zwischen den Behandlungsgruppen in der Population der AChR-Ab-seropositiven Patienten.

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war der Vergleich des Prozentsatzes der QMG-Responder während C1 zwischen beiden Behandlungsgruppen bei den AChR-Ab-seropositiven Patienten.

Siehe Tabelle 2

Analysen zeigen, dass die MG-ADL-Responderraten während des zweiten Behandlungszyklus ähnlich waren wie im ersten Behandlungszyklus (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Exploratorische Daten zeigen, dass bei 37/44 (84 %) der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Patienten der AChR-Ab-seropositiven MG-ADL-Responder ein Ansprechen innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Infusion beobachtet wurde.

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie war der frühestmögliche Zeitpunkt für den Beginn des nachfolgenden Behandlungszyklus 8 Wochen nach der ersten Infusion im ersten Behandlungszyklus. In der Gesamtpopulation betrug die mittlere Zeit bis zum zweiten Behandlungszyklus in der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Gruppe 13 Wochen (Standardabweichung 5,5 Wochen) und die mediane Zeit 10 Wochen (8–26 Wochen) ab der ersten Infusion im ersten Behandlungszyklus. In der Open-Label-Verlängerungsstudie war der frühestmögliche Zeitpunkt des Beginns der nachfolgenden Behandlungszyklen 7 Wochen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, betrug die Dauer der klinischen Besserung bei 5/44 Patienten (11 %) 5 Wochen, bei 14/44 Patienten (32 %) 6–7 Wochen, bei 10/44 Patienten (23 %) 8–11 Wochen und bei 15/44 Patienten (34 %) 12 Wochen oder mehr.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Basierend auf der Populations-PK-Datenanalyse bei gesunden Probanden und Patienten beträgt das Verteilungsvolumen 18 l.

Biotransformation

Efgartigimod alfa wird voraussichtlich durch proteolytische Enzyme in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit beträgt 80 bis 120 Stunden (3 bis 5 Tage). Basierend auf der Populations-PK-Datenanalyse beträgt die Clearance 0,128 l/h. Die Molekulmasse von Efgartigimod alfa beträgt ungefähr

Tabelle 2. MG-ADL- und QMG-Responder in Zyklus 1 in der Population der AChR-Ab-seropositiven Patienten (mITT-Analysegruppe)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-Wert	Differenz Efgartigimod alfa - Placebo (95 %-KI)
MG-ADL	AChR-Ab-seropositiv	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab-seropositiv	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Fragebogen zur Beurteilung der MG-Krankheitsaktivität); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (Fragebogen zur Bestimmung eines Quantitativen Myasthenia Gravis-Score); mITT = modifizierte Intent-to-treat-Gruppe; n = Anzahl der Patienten, bei denen die jeweilige Beobachtung gemacht wurde; N = Anzahl der Patienten in der Analysegruppe; KI = Konfidenzintervall; Logistische Regression, stratifiziert nach AChR-Ab-Status (sofern zutreffend), Japanisch/Nicht-Japanisch und Standardbehandlung, mit MG-ADL-/QMG-Baseline-Score als Kovariate Zweiseitiger exakter p-Wert

Tabelle 3. MG-ADL- und QMG-Responder in Zyklus 2 in der Population der AChR-Ab-seropositiven Patienten (mITT-Analysegruppe)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AChR-Ab-seropositiv	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AChR-Ab-seropositiv	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = Anti-Acetylcholin Rezeptor-Antikörper; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Fragebogen zur Beurteilung der MG-Krankheitsaktivität); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (Fragebogen zur Bestimmung eines Quantitativen Myasthenia Gravis-Score); mITT = modifizierte Intent-to-treat-Gruppe; n = Anzahl der Patienten, bei denen die jeweilige Beobachtung gemacht wurde; N = Anzahl der Patienten in der Analysegruppe.

54 kDa, was im Grenzbereich der renalen Filtration von Molekülen liegt.

Linearität/Nicht-Linearität

Das pharmakokinetische Profil von Efgartigimod alfa ist linear, dosis- oder zeitunabhängig, mit vernachlässigbarer Akkumulation. Das auf den beobachteten Spitzenkonzentrationen basierende geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis betrug 1,12.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Ethnie und Körperfge wicht

Die Pharmakokinetik von Efgartigimod alfa wurde durch Alter (19–78 Jahre), Geschlecht und Ethnie nicht beeinflusst.

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass der Effekt des Körperfge wichts auf die Exposition gegenüber Efgartigimod alfa bei einer Dosis von 10 mg/kg bei Patienten bis 120 kg sowie bei Patienten ab 120 kg, die eine Höchstdosis von 1.200 mg/Infusion erhielten, begrenzt war. Das Körperfge wicht wirkte sich nicht auf den Grad der IgG-Reduktion aus. In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wogen 5 Patienten (3 %) mehr als 120 kg. Das mediane Körperfge wicht der mit Efgartigimod alfa behandelten Patienten in der Studie betrug 76,5 kg (Minimum 49 kg; Maximum 229 kg).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Die Untersuchung des Einflusses der mithilfe von Nierenfunktionsmarkern geschätzten glomerulären Filtrationsrate [eGFR] als Kovariate in einer populationspharmakokinetischen Analyse ergab eine verringerte Clearance, was bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) zu einem begrenzten Anstieg der Exposition führte. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine spezifische Dosisanpassung empfohlen.

Es liegen keine ausreichenden Daten zu den Auswirkungen einer mäßig eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) und einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) auf die pharmakokinetischen Parameter von Efgartigimod alfa vor.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezielle pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Die Untersuchung des Einflusses von Leberfunktionsmarkern als Kovariate in einer populationspharmakokinetischen Analyse ergab keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Efgartigimod alfa.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Reproduktionstudien an Ratten und Kaninchen führte die intravenöse Verabreichung von Efgartigimod alfa in Dosierungen bis zum 11-Fachen (Ratten) bzw. 56-Fachen

(Kaninchen) der Exposition (area under the curve, AUC) bei der maximal empfohlenen therapeutischen Dosis weder zu unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität und Trächtigkeit noch wurden teratogene Wirkungen festgestellt.

Karzinogenität und Genotoxizität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung des karzinogenen und genotoxischen Potenzials von Efgartigimod alfa durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Natriumchlorid
Saccharose
Argininhydrochlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Konzentrat in 20-ml-Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Glas (Typ I) mit Gummistopfen (Butyl, silikonisiert), Aluminiumversiegelung und Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen.

Packungen mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für die mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnte Efgartigimod alfa-Lösung können Beutel aus Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC), Ethylenvinylacetat (EVA) und Ethylen/Polypropylen-Copolymer (Polyolefinbeutel) sowie Infusionsschläuche aus PE, PVC und Polyurethan/Polypropylen zusammen mit Filtern aus Polyurethan (PUR) oder PVC mit einer Filtermembran aus Polyethersulfon (PES) oder Polyvinylidenfluorid (PVDF) verwendet werden.

Mithilfe der Formel in der nachstehenden Tabelle ist Folgendes zu berechnen:

- Die benötigte Vyvgart-Dosis basierend auf dem Körperfge wicht des Patienten bei der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg. Bei Patienten mit einem Körperfge wicht über 120 kg wird für die Berechnung der Dosis ein Körperfge wicht von 120 kg verwendet. Die maximale Gesamtdosis pro Infusion beträgt 1.200 mg. Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Efgartigimod alfa in einer Konzentration von 20 mg/ml.
- Die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen.
- Das Volumen der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung. Das Gesamtvolume des verdünnten Arzneimittels beträgt 125 ml.

Siehe Tabelle 4

Verdünnung

- Per Sichtprüfung kontrollieren, ob der Inhalt der Durchstechflasche klar bis leicht opaleszierend, farblos bis leicht gelblich und frei von Partikeln ist. Wenn sichtbare Partikel vorhanden sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche verfärbt ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Bei der Herstellung der verdünnten Lösung aseptisch vorgehen:
 - Vorsichtig die erforderliche Menge Vyvgart mit einer sterilen Spritze und Nadel aus der entsprechenden Anzahl von Durchstechflaschen aufziehen (siehe Tabelle 4). Den nicht verwendeten Anteil der Durchstechflaschen entsorgen.
 - Die berechnete Dosis des Arzneimittels in einen Infusionsbeutel geben.
 - Das entnommene Arzneimittel durch Zugabe der berechneten Menge Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnen, um ein Gesamtvolume von 125 ml zu erhalten.
 - Den Infusionsbeutel mit dem verdünnten Arzneimittel vorsichtig umdrehen, **ohne ihn zu schütteln**, um eine gründliche Durchmischung des Arzneimittels zu gewährleisten.

Tabelle 4. Formel

Schritt 1 – Berechnung der Dosis (mg)	10 mg/kg × Körperfge wicht (kg)
Schritt 2 – Berechnung des Volumens des Konzentrats (ml)	Dosis (mg) ÷ 20 mg/ml
Schritt 3 – Berechnung der Anzahl der Durchstechflaschen	Volumen des Konzentrats (ml) ÷ 20 ml
Schritt 4 – Berechnung des Volumens der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.	125 ml – Konzentratvolumen (ml)

Vygart 20 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



und des Verdünnungsmittels zu gewährleisten.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1674/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/
APOTHEKENPFLICHT**

Deutschland

Verschreibungspflichtig

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, Wiederholte Abgabe verboten

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



023868-74580-101