▼ 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

Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 1 000 mg Efgartigimod alfa in 5 ml (200 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Gelblich, klar bis opaleszierend, pH 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vyvgart wird
- zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.
- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Generalisierte Myasthenia gravis
Der erste Behandlungszyklus und die erste Anwendung des zweiten Behandlungszyklus müssen entweder von einem Arzt oder unter dessen Aufsicht durchgeführt werden. Die nachfolgende Behandlung sollte von einem Arzt durchgeführt werden oder kann nach ausreichender Schulung in der subkutanen Injektionstechnik von einem Patienten oder einer Pflegeperson zu Hause durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen (1 Zyklus). Nachfolgende 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, die derzeit Efgartigimod alfa intravenös erhalten, kann alternativ die Lösung zur subkutanen Injektion verwendet werden. Es wird empfohlen, zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus auf die andere Darreichungsform umzustellen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten vor, bei denen während desselben Zyklus die Darreichungsform gewechselt wird.

Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
Die ersten 4 Injektionen müssen entweder von einem Arzt oder unter dessen Aufsicht durchgeführt werden. Die nachfolgenden Injektionen sollten von einem Arzt durchgeführt werden oder können nach ausreichender Schulung in der subkutanen Injektionstechnik von einem Patienten oder einer Pflegeperson zu Hause durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion.

Die Behandlung wird mit einem wöchentlichen Dosierungsschema eingeleitet und kann je nach klinischer Beurteilung auf alle zwei Wochen angepasst werden. Im Falle einer Verschlechterung der Symptome sollte die Anwendung einer einmal wöchentlichen Injektion weitergeführt werden.

Bei Patienten, die von ihren derzeitigen CIDP-Therapien umgestellt werden, sollte die Behandlung mit Vyvgart vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt.

Ein klinisches Ansprechen wird normalerweise innerhalb von 3 Monaten nach Einleitung der Behandlung mit Efgartigimod alfa subkutan erzielt. Zur Bewertung der Behandlungswirkung sollte 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen eine klinische Beurteilung in Betracht gezogen werden.

Versäumte Dosis
Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anwendungen sollte ein Abstand von mindestens 3 Tagen eingehalten werden. Wenn Anwendungen nicht zum vorgesehenen Zeitpunkt erfolgen können, sollten sie so bald wie möglich und mindestens 3 Tage vor der nächsten Anwendung erfolgen. Steht die nächste Anwendung in weniger als 3 Tagen an, sollte die versäumte Dosis ausgelassen werden, und die nächste Dosis sollte zum vorgesehenen Zeitpunkt angewendet werden.

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 subkutane Injektion angewendet werden. Nicht intravenös anwenden.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank muss vor der Injektion mindestens 30 Minuten gewartet werden, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. Eine Sicherheitskanüle, die nicht in der Packung enthalten ist, ist an die Fertigspritze anzuschließen. Bei der Handhabung der Fertigspritze und während der Anwendung ist eine aseptische Technik anzuwenden. Die Fertigspritze nicht schütteln.

Während der ersten Anwendungen von Efgartigimod alfa (siehe Abschnitt 4.2) muss eine geeignete Behandlung für injektions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlenen Injektionsstellen (Abdomen) sollten bei jeder Injektion gewechselt werden, und die Injektion sollte niemals in Muttermale, Narben oder in Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Das Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von etwa 20 bis 30 Sekunden injiziert werden. Sollte der Patient Unbehagen verspüren, kann die Injektion langsamer durchgeführt werden.

Die erste Selbstinjektion muss immer unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden. Nach ausreichender Schulung in die subkutane Injektionstechnik können Patienten oder Pflegepersonen das Arzneimittel zu Hause selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angemessen hält. Patienten oder Pflegepersonen sind anzuweisen, bei der Injektion von Vyvgart die Anweisungen in der Packungsbeilage zu befolgen.
Ausführliche Hinweise zur Injektion des Arzneimittels sind den Hinweisen zur Anwendung in der Packungsbeilage zu entnehmen.

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 Chargenbezeichnung 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 routinemäßigen 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 Vyvgart 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.

Injektionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

In den klinischen Studien wurden Injektionsreaktionen wie Ausschlag oder Pruritus berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese waren leicht bis mittelschwer. Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Anwendung von Efgartigimod alfa gemeldet. Die ersten Anwendungen von Vyvgart müssen unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten nach der Anwendung für 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollten je nach Schweregrad der Reaktion geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Nachfolgende Injektionen können auf Grundlage der klinischen Bewertung vorsichtig durchgeführt werden.
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 Lebendimpstoffen 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 aktiv kontrollierten Studie ARGX-113-2001 wurden bei 12/110 Patienten (11 %) mit gMG vorbestehende Antikörper nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 19/55 Patienten (35 %), die mit Efgartigimod alfa subkutan behandelt wurden, wurden Antikörper gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen, verglichen mit 11/55 Patienten (20 %), welche die intravenöse Darreichungsform erhielten. Neutralisierende Antikörper wurden bei 2 (4 %) der mit Efgartigimod alfa subkutan behandelten Patienten nachgewiesen, und bei 2 Patienten (4 %), welche Efgartigimod alfa intravenös erhielten.

In der Studie ARGX-113-1802 wurden bei 13/317 Patienten (4,1 %) mit CIDP vorbestehende Antikörper nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 20/317 der im offenen Teil der Studie (Phase A) behandelten Patienten (6,3 %) und bei 2/111 der im placebokontrollierten Teil (Phase B) behandelten Patienten (1,8 %) wurden Antikörper gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen. Neutralisierende Antikörper wurden nur bei 1 Patienten (0,3 %) im offenen Teil der Studie nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

In Anbetracht der niedrigen Inzidenz neutralisierender Antikörper kann die Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht beurteilt werden.

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

Polysorbate
Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mg Polysorbat 80 in jeder Spritze, 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 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 Reaktionen an der Injektionsstelle (33 %), Infektionen der oberen Atemwege (10,7 %) und Harnwegsinfektionen (9,5 %).

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Vyvgart subkutan für sowohl zyklische als auch kontinuierliche Dosierungsschemata mit dem bekannten Sicherheitsprofil der intravenösen Darreichungsform überein.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien und aus Berichten nach der Markteinführung. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind folgenderweise definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 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

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im gepoolten Datensatz aus zwei klinischen Studien zu gMG mit Efgartigimod alfa subkutan (n = 168) waren alle Reaktionen an der Injektionsstelle leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Es kam bei 44,0 % (n = 74) der Patienten zu einer Reaktion an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 78,4 % (58/74) der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung auf und verschwanden bei 85,1 % (63/74) der Patienten ohne Behandlung. Die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle war im ersten Behandlungszyklus mit 36,3 % (61/168) der Patienten am höchsten und sank im zweiten, dritten und vierten Behandlungszyklus auf 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) und 12,5 % (10/80) der Patienten. In einem gepoolten Datenbestand aus 2 klinischen Studien bei Patienten mit CIDP, die eine kontinuierliche Anwendung von Efgartigimod alfa subkutan erhielten, betrug die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle 26 % (61/235). Eine Analyse in 3-monatigen Intervallen zeigte, dass der Prozentsatz der Teilnehmer mit Reaktionen an der Injektionsstelle in den ersten 3 Monaten der Behandlung am höchsten war (73 Teilnehmer [22,2 %]) und in den folgenden 3-monatigen Intervallen abnahm (Bereich: 0 bis 17 Teilnehmer [6,8 %]).

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 [b]	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Reaktionen an der Injektionsstelle [c, d]	Sehr häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*	Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren [e]	Häufig

* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"
[a] Von Spontanmeldungen nach der Markteinführung bei intravenöser Anwendung
[b] Von Spontanmeldungen nach der Markteinführung
[c] Nur bei subkutaner Anwendung
[d] (z. B. Ausschlag an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle)
[e] Nur bei intravenöser Anwendung

Infektionen

In der placebokontrollierten Studie ARGX-113-1704 zu gMG mit Efgartigimod alfa intravenös waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Infektionen, und die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege (bei 10,7 % [n = 9] der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Patienten und bei 4,8 % [n = 4] der mit Placebo behandelten Patienten) und Harnwegsinfektionen (bei 9,5 % [n = 8] der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Patienten und bei 4,8 % [n = 4] der mit Placebo behandelten Patienten). Diese Infektionen waren bei Patienten, die Efgartigimod alfa intravenös erhielten, leicht bis mittelschwer (≤ Grad 2 gemäß den *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Insgesamt wurden behandlungsbedingte Infektionen bei 46,4 % (n = 39) der mit Efgartigimod alfa intravenös 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. Im placebokontrollierten Teil der Studie ARGX-113-1802 bei Patienten mit CIDP war eine kontinuierliche Anwendung von Efgartigimod alfa subkutan nicht mit einem Anstieg der Inzidenz von Infektionen (31,5 % [35/111] in der Gruppe mit Efgartigimod alfa subkutan und 33,6 % [37/110] in der Placebogruppe) verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren

Kopfschmerz im Zusammenhang mit dem Verfahren wurde bei 4,8 % der mit Efgartigimod alfa intravenös 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 anzuzeigen.

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 Immunglobuline (IgA, IgD, IgE oder IgM) noch senkt es den Albuminspiegel.

IgG-Autoantikörper sind die zugrunde liegende Ursache der Pathogenese von IgG-vermittelten Autoimmunerkrankungen.

Bei MG beeinträchtigen sie die neuromuskuläre Übertragung, indem sie an Acetylcholin-Rezeptoren (AChR), muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) oder an das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4) binden.

Bei CIDP weisen mehrere Evidenzlinien auf die Schlüsselrolle von IgG-Autoantikörpern bei der Pathogenese dieser Krankheit hin. Dazu gehören der Nachweis autoreaktiver IgG-Antikörper gegen Bestandteile myelinisierter Nerven, die passive Übertragung von CIDP-Symptomen auf Tiermodelle mittels Seren oder IgG von CIDP-Patienten sowie die therapeutische Wirkung von Plasmaaustausch und Immunadsorption bei der Behandlung von Patienten mit CIDP.

Pharmakodynamische Wirkungen

Intravenöse Darreichungsform
In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie ARGX-113-1704 bei gMG-Patienten verringerte Efgartigimod alfa 10 mg/kg bei einmal wöchentlicher Anwendung über 4 Wochen die IgG-Spiegel und die Spiegel der AChR-Autoantikörper (AChR-Ab) im Serum. 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-Ab-Spiegel 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.

Subkutane Darreichungsform
In der Studie ARGX-113-2001 folgte die Abnahme der AChR-Ab-Spiegel einem vergleichbaren Zeitverlauf wie der IgG-Gesamtspiegel und war in den mit Efgartigimod alfa subkutan und intravenös behandelten Gruppen ähnlich. In der mit Efgartigimod alfa subkutan behandelten Gruppe und in der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Gruppe wurde eine Woche nach der letzten Verabreichung eine maximale mittlere prozentuale Abnahme der AChR-Ab-Spiegel von 62,2 % bzw. 59,6 % beobachtet. Sowohl in der mit Efgartigimod alfa subkutan behandelten Gruppe als auch in der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Gruppe war eine Abnahme des IgG-Gesamtspiegels und des AChR-Ab-Spiegels mit einem klinischen Ansprechen verbunden, gemessen anhand der Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores gegenüber Baseline (siehe Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1

In der Studie ARGX-113-1802 bei Patienten mit CIDP, die eine kontinuierliche, einmal wöchentliche Anwendung von 1 000 mg Efgartigimod alfa subkutan erhielten, blieb die mittlere prozentuale Veränderung des Gesamt-IgG-Spiegels gegenüber Baseline ab Woche 4 während des gesamten Behandlungszeitraums erhalten (die mittlere prozentuale Verringerung gegenüber Baseline lag zwischen 66,8 und 71,6 %).

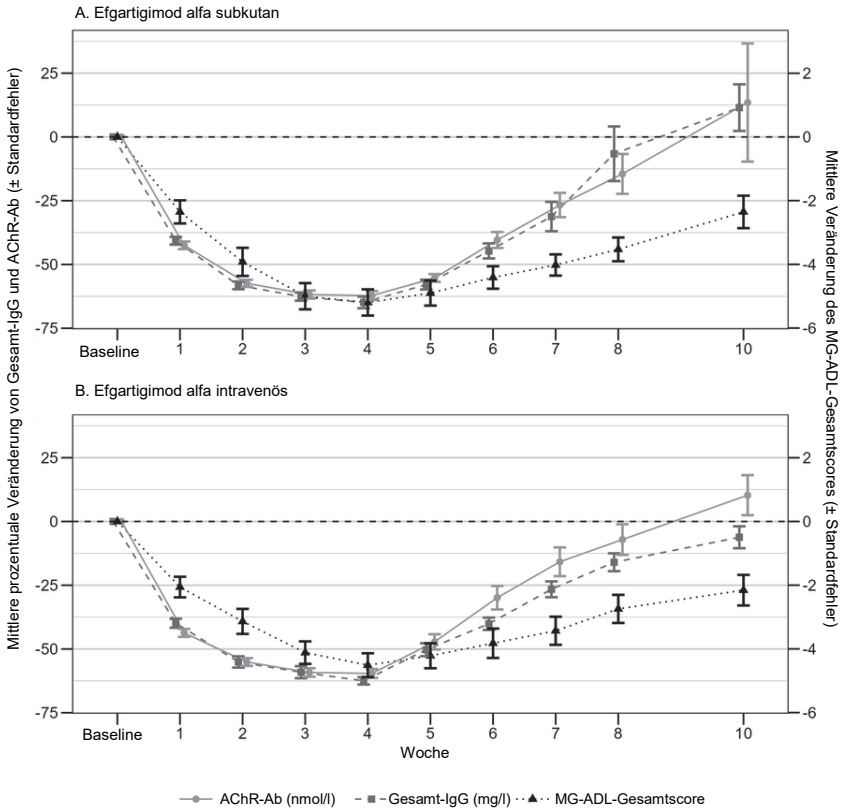
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Generalisierte Myasthenia gravis

Intravenöse Darreichungsform
Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter 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 (NSIST), entweder in Kombination oder

Abbildung 1. Zusammenhang zwischen Gesamt-IgG und AChR-Ab und MG-ADL-Gesamtscore in der AChR-Ab-seropositiven Population unter Behandlung mit Efgartigimod alfa subkutan (1A) und Efgartigimod alfa intravenös (1B) (Studie ARGX-113-2001)



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 Behandlung der Patienten mit Efgartigimod alfa intravenös erfolgte mit 10 mg/kg einmal wöchentlich über 4 Wochen und mit maximal 3 Behandlungszyklen.

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 (ARGX-113-1704) 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 (ARGX-113-1705) 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.

Subkutane Darreichungsform
Es wurde eine 10-wöchige, randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie (ARGX-113-2001) bei erwachsenen Patienten mit gMG durchgeführt, um die Nichtunterlegenheit der pharmakodynamischen Wirkung von Efgartigimod alfa subkutan im Vergleich zu Efgartigimod alfa intravenös zu bewerten. Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien waren dieselben wie in der Studie ARGX-113-1704.

Es wurden insgesamt 110 Patienten randomisiert und erhielten über 4 Wochen einen

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.

Zyklus mit einmal wöchentlicher Verabreichung von entweder 1 000 mg Efgartigimod alfa subkutan (n = 55) oder 10 mg/kg Efgartigimod alfa intravenös (n = 55). Die meisten Patienten waren positiv auf Antikörper gegen AChR (AChR-Ab): 45 Patienten (82 %) in der mit Efgartigimod alfa subkutan behandelten Gruppe und 46 Patienten (84 %) in der mit Efgartigimod alfa intravenös behandelten Gruppe. Alle Patienten erhielten vor dem Screening stabile Dosen einer MG-Therapie, die AChE-Hemmer, Steroide oder NSIST, entweder in Kombination oder als Monotherapie, umfasste.

Die Baseline-Merkmale in den Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Während der Studie erhielten über 80 % der Patienten in jeder Gruppe AChE-Hemmer, über 60 % der Patienten in jeder Gruppe erhielten Steroide und etwa 40 % in jeder Behandlungsgruppe erhielten NSIST in stabilen Dosen. Bei der Aufnahme in die Studie hatten etwa 56 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe zuvor noch keine NSIST erhalten.

Der primäre Endpunkt war der Vergleich der prozentualen Verringerung der IgG-Gesamtspiegel gegenüber dem Baseline-Wert an Tag 29 zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse in der AChR-Ab-seropositiven Population zeigen, dass Efgartigimod alfa subkutan gegenüber Efgartigimod alfa intravenös nicht unterlegen ist (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren Vergleiche des Prozentsatzes der MG-ADL- und QMG-Responder, wie in der Studie ARGX-113-1704 definiert, zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse in der AChR-Ab-seropositiven Population sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Exploratorische Daten zeigen, dass unter den AChR-Ab-seropositiven MG-ADL-Respondern bei 28/32 Patienten (88 %), die mit Efgartigimod alfa subkutan behandelt wurden, und bei 27/33 Patienten (82 %), die mit Efgartigimod alfa intravenös behandelt wurden, innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Verabreichung ein Ansprechen erfolgte.

Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa subkutan zur Behandlung von Erwachsenen mit CIDP wurde in der prospektiven, multizentrischen Studie ARGX-113-1802 untersucht, die in 2 Behandlungsphasen durchgeführt wurde: eine offene Phase A und eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase B mit randomisiertem Absetzen.

Die Patienten hatten in den letzten 6 Monaten vor Studienaufnahme entweder eine CIDP-Behandlung erhalten oder nicht. Diejenigen, die zuvor eine CIDP-Behandlung erhalten hatten, sowie diejenigen, die keine CIDP-Behandlung erhalten hatten und bei denen keine Hinweise auf eine kürzlich eingetretene Verschlechterung der CIDP vorlagen, traten in eine behandlungsfreie Vorlaufphase ein. Patienten, bei denen Hinweise auf eine klinisch bedeutsame Verschlechterung vorlagen, nahmen anschließend an Phase A der Studie teil. Diejenigen Patienten ohne CIDP-Behandlung, bei denen vor kurzem eine Verschlechterung der CIDP nachgewiesen wurde, ließen die Vorlaufphase aus und traten direkt in Phase A ein.

Insgesamt wurden 322 Patienten in Phase A aufgenommen. Die Patienten erhielten bis zu 12 einmal wöchentliche Injektionen von Efgartigimod alfa subkutan in einer Dosierung von 1 000 mg, bis bei 2 aufeinanderfolgenden Studienbesuchsterminen eine bestätigte klinische Verbesserung (ECI, evidence of clinical improvement) festgestellt wurde. Anschließend traten die Patienten mit bestätigter ECI in Phase B der Studie ein und erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder wöchentlich Efgartigimod alfa subkutan (111 Patienten) oder Placebo (110 Patienten). Eine ECI war definiert als klinische Verbesserung auf der Skala Adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) oder als Verbesserung auf der Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)/Grip Strength bei Patienten, die sich vor Phase A nur auf diesen Skalen verschlechtert hatten.

In Phase A hatten die Patienten ein medianes Alter von 54 Jahren (Bereich: 20 bis 82 Jahre), einen medianen Zeitraum seit der CIDP-Diagnose von 2,8 Jahren und einen medianen INCAT-Score von 4,0. 65 Prozent waren männlich und 66 % waren weiß. In Phase B hatten die Patienten ein medianes Alter von 55 Jahren (Bereich: 20 bis 82 Jahre), einen medianen Zeitraum seit der CIDP-Diagnose von 2,2 Jahren und einen medianen INCAT-Score von 3,0. 64 Prozent waren männlich und 65 % waren weiß. Die Merkmale bei Baseline in Phase B waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich.

In Phase A war der primäre Endpunkt der Prozentsatz der Responder, d. h. der Patienten, die eine bestätigte ECI erreichten. Der primäre Endpunkt wurde bei 66,5 % der Patienten erreicht; weitere Einzelheiten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Ein sekundärer Endpunkt in Phase A war die Zeit bis zur ersten bestätigten ECI. Woche 4 war der früheste Zeitpunkt, zu dem die Kriterien für eine ECI erfüllt werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt erreichten bis zu 40 % der Patienten eine ECI. Auf der Grundlage einer zusätzlichen, vorab festgelegten Analyse zeigten 25 % der Patienten nach 9 Tagen eine klinisch relevante Verbesserung bei mindestens einem der 3 Parameter (aINCAT, I-RODS oder Grip Strength).

Die Mehrzahl der Patienten erreichte eine bestätigte ECI in allen vorherigen CIDP-Medikationsgruppen.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 7

In Phase B war der primäre Endpunkt definiert als die Zeit bis zum Auftreten des ersten Nachweises einer klinischen Verschlechterung (ein Anstieg des aINCAT-Wertes um 1 Punkt im Vergleich zu Baseline von Phase B, der bei einem nachfolgenden Besuchs-

Tabelle 4. ANCOVA der prozentualen Veränderung des IgG-Gesamtspiegels gegenüber Baseline an Tag 29 in der AChR-Ab-seropositiven Population (mITT-Analysegruppe)

Efgartigimod alfa s. c.			Efgartigimod alfa i. v.			Differenz Efgartigimod alfa s. c. – Efgartigimod alfa i. v.		
N	**LS-Mittelwert**	**95 %-KI**	**N**	**LS-Mittelwert**	**95 %-KI**	**Differenz der LS-Mittelwerte**	**95 %-KI**	**p-Wert**
41	–66,9	–69,78; –64,02	43	–62,4	–65,22; –59,59	–4,5	–8,53; –0,46	< 0,0001

AChR-Ab = Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper; ANCOVA = Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; s. c. = subkutan; i. v. = intravenös; LS = *Least Squares* (Kleinstquadrate); mITT = modifizierte Intent-to-treat-Analysegruppe; N = Anzahl der mittels ANCOVA analysierten Patienten

Tabelle 5. MG-ADL- und QMG-Responder an Tag 29 in der AChR-Ab-seropositiven Population (mITT-Analysegruppe)

	Efgartigimod alfa s. c. n/N (%)	Efgartigimod alfa i. v. n/N (%)	Differenz Efgartigimod alfa s. c. – Efgartigimod alfa i. v. (95 %-KI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	–0,6 (–19,2 bis 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (–4,3 bis 35,4)

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-Scores); s. c. = subkutan; i. v. = intravenös; mITT = modifizierte Intent-to-treat-Analysegruppe; n = Anzahl der Patienten, bei denen die jeweilige Beobachtung gemacht wurde; N = Anzahl der Patienten in der Analysegruppe; KI = Konfidenzintervall

termin nach dem ersten Anstieg des aINCAT-Wertes um 1 Punkt bestätigt wurde, oder ein Anstieg des aINCAT-Wertes um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Baseline von Phase B). Patienten, die Efgartigimod alfa subkutan erhielten, blieben im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, signifikant länger rezidivfrei (d. h. ohne klinische Verschlechterung), was durch eine Hazard Ratio von 0,394 [95 %-KI (0,253; 0,614)] belegt wurde. Bei 31/111 Patienten (27,9 %), die in Phase B der Studie Efgartigimod alfa subkutan erhielten, kam es zu einem Rezidiv, verglichen mit 59/110 Patienten (53,6 %), die Placebo erhielten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 7 und Abbildung 2

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vyvgart eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Myasthenia gravis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vyvgart eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in CIDP gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Basierend auf der Populations-PK-Datenanalyse beträgt die geschätzte Bioverfügbarkeit bei Anwendung von Efgartigimod alfa 1 000 mg subkutan 77 %.

Der mittlere C_{trough}-Wert nach 4 einmal wöchentlichen Anwendungen von Efgartigimod alfa 1 000 mg subkutan und Efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenös betrug 22,0 µg/ml (37 % VK) bzw. 14,9 µg/ml (43 % VK). Die $AUC_{0-168\ Std.}$ von Efgartigimod alfa nach Anwendung eines Behandlungszyklus mit 1 000 mg subkutan und 10 mg/kg intravenös waren vergleichbar.

Bei Patienten, die eine kontinuierliche subkutane Anwendung von 1 000 mg Efgartigimod alfa einmal wöchentlich erhielten, lag der mittlere C_{trough}-Wert zwischen 14,9 und 20,1 µg/ml.

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 Molekülmasse von Efgartigimod alfa beträgt ungefähr 54 kDa, was im Grenzbereich der renalen Filtration von Molekülen liegt.

Tabelle 6. Nachweis der klinischen Verbesserung bei Patienten mit CIDP in Phase A der Studie ARGX-113-1802

ECI-Responder und Zeit bis zur ersten bestätigten ECI	Phase A
	Efgartigimod alfa s. c. (N = 322)
ECI-Responder (Patienten mit bestätigter klinischer Verbesserung) n/N (%) (95 %-KI)	214/322 (66,5 %) (61,0; 71,6)
Zeit bis zur ersten bestätigten ECI in Tagen Median (95 %-KI)	43,0 (31,0; 51,0)

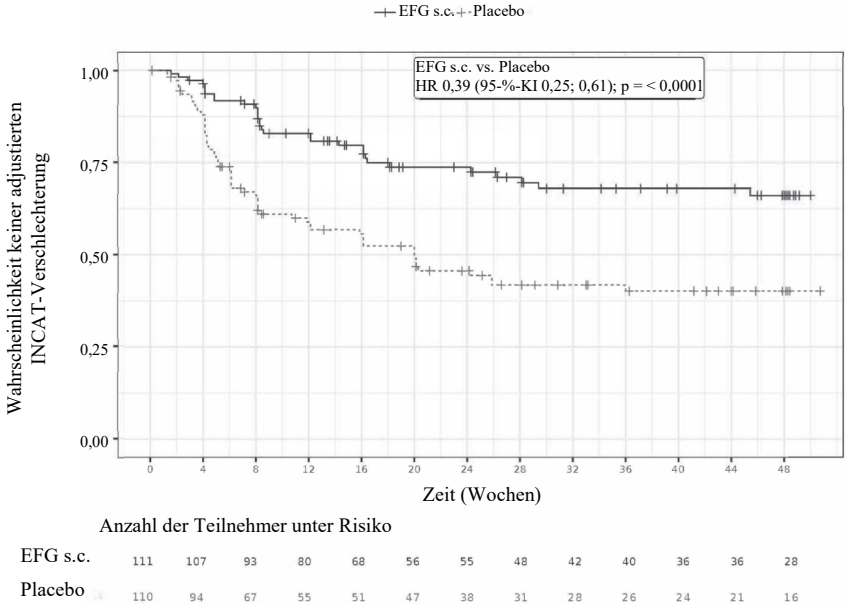
n = Anzahl der Patienten, für die die Beobachtung gemeldet wurde; N = Anzahl der Patienten in der Analysegruppe

Tabelle 7. Erster Nachweis der klinischen Verschlechterung bei Patienten mit CIDP in Phase B der Studie ARGX-113-1802

Zeit bis zum 1. aINCAT-Anstieg (klinische Verschlechterung)	Phase B	
	Efgartigimod alfa s. c. (N = 111)	Placebo (N = 110)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,394 (0,253; 0,614) p-Wert < 0,0001	
Mediane Zeit in Tagen (95 %-KI)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC = nicht berechnet; N = Anzahl der Patienten in der Analysegruppe; aINCAT = adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Abbildung 2. Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung (Kaplan-Meier-Kurve) bei Patienten mit CIDP in Phase B der Studie ARGX-113-1802



Linearität/Nicht-Linearität

Das pharmakokinetische Profil von Efgartigimod alfa ist linear, dosis- oder zeitunabhängig, mit minimaler Akkumulation.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

Die Pharmakokinetik von Efgartigimod alfa wurde durch Alter (19 – 84 Jahre), Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht nicht beeinflusst.

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 bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) einen Anstieg der Exposition (11 % zu 21 %). 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 m^2) und einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) 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 Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen führte die intravenöse Verabreichung von Efgartigimod alfa in Dosierungen bis zum 11-Fachen (Ratten) bzw. 56-Fachen (Kaninchen) der Exposition des Menschen gegenüber 10 mg/kg basierend auf der AUC (*area under the curve*) 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.

Hyaluronidase kommt in den meisten Geweben des menschlichen Körpers vor. Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, einschließlich sicherheitsbezogener pharmakologischer Endpunkte, lassen die präklinischen Daten für Vorhyaluronidase alfa keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Reproduktionstoxikologische Studien mit Vorhyaluronidase alfa zeigten bei Mäusen bei hoher systemischer Exposition embryofetale Toxizität, jedoch kein teratogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Patienten können die ungeöffnete Fertigspritze bei Raumtemperatur in der Originalverpackung bei bis zu 30 °C für einen Zeitraum von bis zu 1 Monat nach Entnahme aus dem Kühlschrank oder bis zum Verfallsdatum aufbewahren, je nachdem, was zuerst eintritt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) zur einmaligen Anwendung mit Gummistopfen und Gummikappe für die Spitze.

Packungsgröße:
1 Fertigspritze.
4 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vyvgart liegt als gebrauchsfertige Lösung in einer Fertigspritze zur einmaligen Anwendung vor. Das Arzneimittel muss nicht verdünnt werden.

Per Sichtprüfung kontrollieren, ob der Inhalt der Fertigspritze eine gelbliche, klare bis opaleszierende Färbung hat und frei von Partikeln ist. Wenn sichtbare Partikel vorhanden sind, darf die Fertigspritze nicht verwendet werden.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank mindestens 30 Minuten warten, bevor die Injektion durchgeführt wird, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Vorbereitung zur Injektion sollte sie sofort angewendet werden.

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/1/22/1674/003
EU/1/22/1674/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

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