

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VYVGART de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de VYVGART.

**Inyección de VYVGART®(efgartigimod alfa-fcab), para uso intravenoso (i. v.).**

**Aprobación inicial en los EE. UU.: 2021**

### ----- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES -----

Contraindicaciones (4)	12/2023
Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)	12/2023

### ----- INDICACIONES Y USO -----

VYVGART es un bloqueador del receptor Fc neonatal indicado para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (MGg) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR). (1)

### ----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Evalúe la necesidad de administrar vacunas adecuadas para la edad de acuerdo con las pautas de inmunización antes del inicio de un nuevo ciclo de tratamiento con VYVGART. (2.1)
- La dosis recomendada es de 10 mg/kg administradas como infusión intravenosa (i. v.) durante una hora una vez a la semana durante 4 semanas. En pacientes que pesen 120 kg o más, la dosis recomendada es de 1200 mg por infusión. (2.2)
- Se deben administrar ciclos de tratamiento posteriores en función de la evaluación clínica; no se ha establecido la seguridad de iniciar ciclos posteriores antes de los 50 días desde el inicio del ciclo de tratamiento previo. (2.2)
- Se debe diluir con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, antes de la administración. (2.3)
- Administrar como infusión i. v. durante una hora a través de un filtro en línea de 0.2 micras. (2.3)

### ----- PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES -----

Inyección: 400 mg en vial de dosis única de 20 ml (20 mg/ml). (3)

### ----- CONTRAINDICACIONES -----

VYVGART está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a los productos con efgartigimod alfa o a cualquiera de los excipientes de VYVGART. (4)

### ----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Infecciones: retrase la administración de VYVGART a pacientes con una infección activa. Monitoree para detectar signos y síntomas de infección en pacientes tratados con VYVGART. Si se produce una infección grave, administre el tratamiento adecuado y considere la suspensión de VYVGART hasta que la infección se haya resuelto. (5.1)
- Reacciones de hipersensibilidad: se han producido anafilaxia, hipotensión arterial que provoca síncope, angioedema, disnea y erupción. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, el profesional de atención médica debe instaurar las medidas adecuadas si es necesario o el paciente debe buscar atención médica. (4, 5.2)
- Reacciones relacionadas con la infusión: si se produce una reacción grave relacionada con la infusión, se debe discontinuar la infusión e iniciar la terapia adecuada; se deben considerar los riesgos y los beneficios de la readministración. Si se produce una reacción de leve a moderada relacionada con la infusión, se puede volver a exponer a observación clínica estrecha, velocidades de infusión más lentas y medicamentos previos. (5.3)

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en pacientes tratados con MGg son infecciones de las vías respiratorias, dolor de cabeza e infección urinaria. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con argenx al 1-833-argx411 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### ----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

Monitoree atentamente para detectar una efectividad reducida de los medicamentos que se unen al receptor Fc neonatal humano.

Cuando el uso concomitante a largo plazo de dichos medicamentos es esencial para la atención del paciente, considere la discontinuación de VYVGART y el uso de terapias alternativas.

**Consultar en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

**Revisado: 01/2024**

---

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Vacunación recomendada
- 2.2 Dosis recomendada y cronogramas de dosis
- 2.3 Instrucciones para la preparación y administración

**3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Infecciones
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.3 Reacciones relacionadas con la infusión

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia poscomercialización
- 6.3 Inmunogenicidad

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- 7.1 Efecto de VYVGART en otros fármacos

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**16 MODO DE SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

VYVGART está indicado para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (MGg) en pacientes adultos que son positivos para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR).

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Vacunación recomendada

Debido a que VYVGART provoca una reducción transitoria en los niveles de IgG, no se recomienda la inmunización con vacunas con virus vivos atenuados o virus vivos durante el tratamiento con VYVGART. Evalúe la necesidad de administrar inmunizaciones adecuadas para la edad de acuerdo con las guías de inmunización antes del inicio de un nuevo ciclo de tratamiento con VYVGART (*consulte Posología y administración [2.2] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### 2.2 Dosis recomendada y cronogramas de dosis

Diluya VYVGART antes de la administración. Administrar solo mediante infusión i. v. (*consulte Posología y administración [2.3]*).

La dosis recomendada de VYVGART es de 10 mg/kg administradas como infusión i. v. durante una hora una vez a la semana durante 4 semanas. En pacientes que pesen 120 kg o más, la dosis de VYVGART recomendada es de 1200 mg (3 viales) por infusión.

Se deben administrar ciclos de tratamiento posteriores según la evaluación clínica. No se ha establecido la seguridad de iniciar ciclos posteriores antes de los 50 días desde el inicio del ciclo de tratamiento previo.

Si se omite una infusión programada, VYVGART puede administrarse hasta 3 días después del punto temporal programado. A partir de entonces, reanudar el programa de administración original hasta que se complete el ciclo de tratamiento.

#### 2.3 Instrucciones para la preparación y administración

Antes de la administración, se requiere diluir los viales de dosis única de VYVGART en una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, para obtener un volumen total que se debe administrar de 125 ml (*consulte Preparación*).

Compruebe que la solución de VYVGART sea entre transparente y ligeramente opalescente e incolora y ligeramente amarilla. Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No use si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas presentes.

Utilice una técnica aséptica al preparar la solución diluida de VYVGART para infusión i. v. Cada vial es para una sola dosis. Deseche cualquier parte no utilizada.

## Preparación

- Calcule la dosis (mg), el volumen total del fármaco (ml) de la solución de VYVGART necesaria y el número de viales necesarios en función de la dosis recomendada según el peso corporal del paciente (*consulte Posología y administración [2.2]*). Cada vial contiene un total de 400 mg de VYVGART en una concentración de 20 mg por ml.
- Retire suavemente la dosis calculada de VYVGART de los viales con una jeringa y aguja estériles. Deseche la parte no utilizada de los viales.
- Diluya el VYVGART extraído con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, para obtener un volumen total de 125 ml para infusión i. v.
- Invierta suavemente la bolsa de infusión que contiene el VYVGART diluido sin agitar para garantizar una mezcla completa del producto y del diluyente.
- La solución diluida se puede administrar utilizando bolsas de polietileno (PE), policloruro de vinilo (PVC), copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA) o bolsas de copolímero de etileno/polipropileno (bolsas de poliolefina) y con líneas de infusión de PE, PVC, EVA o poliuretano/polipropileno.

## Condiciones de almacenamiento de la solución diluida

- VYVGART no contiene conservantes. Administre de inmediato después de la dilución y complete la infusión dentro de las 4 horas de la dilución.
- Si no es posible utilizarlo inmediatamente, la solución diluida puede conservarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) durante un máximo de 8 horas. No congele. Proteja de la luz. Deje que el fármaco diluido alcance la temperatura ambiente antes de la administración. Complete la infusión en las 4 horas siguientes a la extracción del refrigerador. No caliente el fármaco diluido de ninguna otra forma que no sea a través del aire ambiente.

## Administración

- VYVGART debe ser administrado mediante infusión i. v. por un profesional de atención médica.
- Inspeccione visualmente la solución diluida de VYVGART para ver si presenta partículas o decoloración antes de la administración. No lo utilice si está decolorado o si se observan partículas opacas o extrañas.
- Infunda el total de 125 ml de la solución diluida por vía i. v. durante una hora a través de un filtro en línea de 0.2 micras.
- Después de la administración de VYVGART, enjuague toda la línea con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.
- Supervisar a los pacientes durante la administración y hasta 1 hora después para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad durante la administración, se debe discontinuar la administración de VYVGART e instaurar las medidas de apoyo adecuadas (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- No se deben inyectar otros medicamentos en las vías laterales de la infusión ni mezclarse con VYVGART.

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 400 mg/20 ml (20 mg/ml) como solución incolora a ligeramente amarilla, transparente a ligeramente opalescente, en un vial de dosis única.

### 4 CONTRAINDICACIONES

VYVGART está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a los productos con efgartigimod alfa o a cualquiera de los excipientes de VYVGART. En las reacciones, se han incluido anafilaxia e hipotensión arterial que provoca síncope (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Infecciones

VYVGART puede aumentar el riesgo de sufrir infecciones. Las infecciones más comunes observadas en el Estudio 1 fueron infección urinaria (10 % de los pacientes tratados con VYVGART en comparación con 5 % de los pacientes tratados con un placebo) e infecciones de las vías respiratorias (33 % de los pacientes tratados con VYVGART en comparación con 29 % de los pacientes tratados con un placebo) (*consulte Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14]*). Se observó que una frecuencia más alta de pacientes que recibieron VYVGART en comparación con el placebo tenían niveles por debajo de lo normal para los recuentos de glóbulos blancos (12 % en comparación con 5 %, respectivamente), los recuentos de linfocitos (28 % en comparación con 19 %, respectivamente) y los recuentos de neutrófilos (13 % en comparación con 6 %, respectivamente). La mayoría de las infecciones y anomalías hematológicas fueron de gravedad leve a moderada. Retrase la administración de VYVGART en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección. Durante el tratamiento con VYVGART, se deben monitorear los signos y síntomas clínicos de las infecciones. Si se produce una infección grave, administre el tratamiento adecuado y considere la suspensión de VYVGART hasta que la infección se haya resuelto.

#### Inmunización

No se ha estudiado la inmunización con vacunas durante el tratamiento con VYVGART. Se desconoce la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o virus vivos atenuados y la respuesta a la inmunización con cualquier vacuna. Debido a que VYVGART provoca una reducción en los niveles de IgG, no se recomienda la inmunización con vacunas con virus vivos atenuados o virus vivos durante el tratamiento con VYVGART. Evalúe la necesidad de administrar vacunas adecuadas para la edad de acuerdo con las pautas de inmunización antes del inicio de un nuevo ciclo de tratamiento con VYVGART.

#### 5.2 Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos, se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas erupción, angioedema y disnea, en pacientes tratados con VYVGART. Las reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas, se produjeron entre una hora y tres semanas después de la administración y no provocaron la discontinuación del tratamiento.

Se han notificado casos de anafilaxia e hipotensión arterial que provoca síncope en la experiencia poscomercialización de VYVGART. La anafilaxia y la hipotensión arterial se produjeron durante la administración o en la hora siguiente, lo que provocó la discontinuación de la infusión y, en algunos casos, la discontinuación permanente del tratamiento.

Supervisar a los pacientes durante la administración y hasta 1 hora después para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, el profesional de atención médica debe instaurar las medidas adecuadas si es necesario o el paciente debe buscar atención médica. VYVGART está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a los productos con efgartigimod alfa o a cualquiera de los excipientes de VYVGART (*consulte Contraindicaciones [4]*).

### **5.3 Reacciones relacionadas con la infusión**

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión de VYVGART en la experiencia poscomercialización. Los síntomas y signos más frecuentes fueron presión arterial alta, escalofríos, temblores y dolor torácico, abdominal y de espalda. Las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron durante la administración o en la hora siguiente y provocaron la discontinuación de la infusión. Si se produce una reacción grave relacionada con la infusión durante la administración, se debe discontinuar la infusión de VYVGART e iniciar la terapia adecuada. Se deben considerar los riesgos y los beneficios de la readministración de VYVGART tras una reacción grave relacionada con la infusión. Si se produce una reacción de leve a moderada relacionada con la infusión, se puede volver a exponer a los pacientes a observación clínica estrecha, velocidades de infusión más lentas y medicamentos previos.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la etiqueta:

- Infecciones (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)

### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos, se ha evaluado la seguridad de VYVGART en 246 pacientes que recibieron al menos una dosis de VYVGART, incluidos 57 pacientes expuestos a al menos 7 ciclos de tratamiento y 8 pacientes expuestos a al menos 10 ciclos de tratamiento.

En un estudio controlado con placebo (Estudio 1) en pacientes con MGg, 84 pacientes recibieron VYVGART de 10 mg/kg (*consulte Estudios clínicos [14]*). De estos 84 pacientes, aproximadamente el 75 % eran mujeres, el 82 % eran blancos, el 11 % eran asiáticos y el 8 % eran de origen étnico hispano o latino. El promedio de edad al momento del ingreso en el estudio fue de 46 años (intervalo de 19 a 78).

El tiempo mínimo entre ciclos de tratamiento, especificado por el protocolo del estudio, fue de 50 días. En promedio, los pacientes tratados con VYVGART recibieron 2 ciclos en el Estudio 1. La media y la mediana de los tiempos hasta el segundo ciclo de tratamiento fueron 94 días y 72 días a partir de la infusión inicial del primer ciclo de tratamiento, respectivamente, para los pacientes tratados con VYVGART.

Las reacciones adversas informadas en, al menos, el 5 % de los pacientes tratados con VYVGART, y con mayor frecuencia que con placebo, se resumen en la Tabla 1. Las reacciones adversas más frecuentes (informadas en, al menos, el 10 % de los pacientes tratados con VYVGART) fueron infección de las vías respiratorias, dolor de cabeza e infección urinaria.

**Tabla 1: Reacciones adversas en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con VYVGART y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 (población de seguridad)**

Reacción adversa	VYVGART (N=84) %	Placebo (N=83) %
Infección de las vías respiratorias	33	29
Dolor de cabeza*	32	29
Infección urinaria	10	5
Parestesia <sup>†</sup>	7	5
Mialgia	6	1

\*En el dolor de cabeza, se incluyen migraña y dolor de cabeza debido al procedimiento.

<sup>†</sup> En la parestesia, se incluyen hipoestesia oral, hipoestesia e hiperestesia.

## 6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de VYVGART. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia e hipotensión arterial, y reacciones relacionadas con la infusión (*consulte Advertencias y precauciones [5.2, 5.3]*).

## 6.3 Inmunogenicidad:

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y de la especificidad del ensayo. Además, varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden influir en el análisis de la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes). Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra VYVGART en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

En hasta 26 semanas de tratamiento en el estudio 1, el 20 % (17/83) de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra VYVGART. El 7 % (6/83) de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes.

Dado que pocos pacientes dieron positivo para anticuerpos contra el efgartigimod alfa-fcab y para anticuerpos neutralizantes, los datos disponibles son demasiado limitados para sacar conclusiones definitivas sobre la inmunogenicidad y el efecto sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de VYVGART.

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Efecto de VYVGART en otros fármacos**

El uso concomitante de VYVGART con medicamentos que se unen al receptor Fc neonatal humano (neonatal Fc receptor, FcRn) (p. ej., productos de inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales o derivados de anticuerpos que contienen el dominio Fc humano de la subclase IgG) puede reducir las exposiciones sistémicas y reducir la efectividad de dichos medicamentos. Monitoree atentamente para detectar una efectividad reducida de los medicamentos que se unen al receptor Fc neonatal humano. Cuando el uso concomitante a largo plazo de dichos medicamentos es esencial para la atención del paciente, considere la discontinuación de VYVGART y el uso de terapias alternativas.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el que se supervisa el resultado del embarazo en mujeres expuestas a VYVGART durante el embarazo. Los profesionales de atención médica y los pacientes pueden llamar al 1-855-272-6524 o visitar <https://www.Vyvgartpregnancy.com> para inscribirse o para obtener información sobre el registro.

#### Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre el uso de VYVGART durante el embarazo. No hay evidencia de resultados adversos en el desarrollo después de la administración de VYVGART hasta 100 mg/kg/día en ratas y conejos (consulte Datos). Se desconoce la tasa de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en la población indicada.

En la población general de los EE. UU., la tasa de fondo estimada de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Reacciones adversas fetales o neonatales*

Los anticuerpos monoclonales se transportan cada vez más a través de la placenta a medida que progresa el embarazo, y la mayor cantidad se transfiere durante el tercer trimestre. Por lo tanto, el efgartigimod alfa-fcab puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo.



Como se espera que VYVGART reduzca los niveles de anticuerpos IgG maternos, se prevé una reducción en la protección pasiva para el recién nacido. Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con virus vivos o vacunas elaboradas con virus vivos atenuados a bebés expuestos a VYVGART en el útero (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

## Datos

### *Datos en animales*

La administración i. v. del efgartigimod alfa-fcab (0, 30 o 100 mg/kg/día) a ratas y conejas preñadas durante toda la organogénesis no produjo efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ninguna de las especies. Las dosis probadas son 3 y 10 veces la dosis recomendada en humanos (DRH) de 10 mg/kg, en función del peso corporal (mg/kg).

La administración i. v. del efgartigimod alfa-fcab (0, 30 o 100 mg/kg/día) a ratas durante toda la gestación y la lactancia no produjo efectos adversos en el desarrollo prenatal o posnatal. Las dosis probadas son 3 y 10 veces la dosis recomendada en humanos (DRH) de 10 mg/kg, en función del peso corporal (mg/kg).

## **8.2 Lactancia**

### Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de efgartigimod alfa-fcab en la leche materna humana, los efectos en el lactante ni los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna.

Los beneficios para la salud y el desarrollo del amamantamiento se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VYVGART y con los posibles efectos adversos en el lactante debidos a VYVGART o debidos al estado subyacente de la madre.

## **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

## **8.5 Uso geriátrico**

En los estudios clínicos de VYVGART, no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes adultos más jóvenes.

## **8.6 Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de VYVGART en pacientes con insuficiencia renal leve. No hay datos suficientes para evaluar la repercusión de la insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y la insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) en los parámetros farmacocinéticos del efgartigimod alfa-fcab (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

## 11 DESCRIPCIÓN

El efgartigimod alfa-fcab es un fragmento Fc derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana (fragmento, cristalizado) del alotipo za. El fragmento Fc del efgartigimod alfa-fcab es un homodímero que consiste en dos cadenas peptídicas idénticas, cada una de las cuales consiste en 227 aminoácidos unidos por dos enlaces disulfuro intercatenarios con afinidad por el FcRn. El peso molecular del efgartigimod alfa-fcab es de aproximadamente 54 kDa.

La inyección de VYVGART (efgartigimod alfa-fcab) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla suministrada en un vial de dosis única para la infusión luego de la dilución. Cada vial de dosis única de 20 ml contiene 400 mg de efgartigimod alfa-fcab en una concentración de 20 mg/ml. Además, cada ml de solución contiene clorhidrato de L-arginina (31.6 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), cloruro de sodio (5.8 mg), fosfato de sodio dibásico anhidro (2.4 mg), fosfato de sodio monobásico monohidrato (1.1 mg) y agua para inyección, USP, a un pH de 6.7.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El efgartigimod alfa-fcab es un fragmento del anticuerpo IgG1 humano que se une al receptor Fc neonatal (FcRn), lo que resulta en la reducción de la IgG circulante.

### 12.2 Farmacodinámica

En el Estudio 1 (*consulte Estudios clínicos [14]*), se evaluó el efecto farmacológico de efgartigimod alfa-fcab mediante la medición de la disminución en los niveles séricos de IgG y los niveles de autoanticuerpos contra el AChR. En pacientes con resultado positivo para anticuerpos AChR y que fueron tratados con VYVGART hubo una reducción en los niveles totales de IgG en relación con el inicio. La disminución en los niveles de autoanticuerpos AChR siguió un patrón similar.

### 12.3 Farmacocinética

El efgartigimod alfa-fcab muestra una farmacocinética lineal y, tras dosis únicas de efgartigimod alfa-fcab, las exposiciones aumentan proporcionalmente hasta 50 mg/kg (5 veces la dosis recomendada).

#### Distribución

El volumen de distribución es de 15 a 20 l.

#### Metabolismo y eliminación

Se espera que el efgartigimod alfa-fcab sea degradado por enzimas proteolíticas en pequeños péptidos y aminoácidos.

La semivida terminal es de 80 a 120 horas (3 a 5 días).

Después de una dosis i. v. única de 10 mg/kg de efgartigimod alfa-fcab en sujetos sanos, menos del 0.1 % de la dosis administrada se recuperó en la orina.

### Poblaciones específicas

#### *Edad, sexo y raza*

En un análisis farmacocinético poblacional que evalúa los efectos de la edad, el sexo y la raza, no se sugirió ninguna repercusión clínicamente significativa de estas covariables en las exposiciones al efgartigimod alfa-fcab.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con deficiencia renal.

En un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de los estudios clínicos de VYVGART, se indicó que los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) tuvieron un aumento del 11 % en la exposición en relación con la exposición en pacientes con función renal normal (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.6]*).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con deficiencia hepática. No se espera que el deterioro hepático afecte la farmacocinética del efgartigimod alfa-fcab.

### Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con efgartigimod alfa-fcab.

#### *Enzimas P450*

El efgartigimod alfa-fcab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, las interacciones con medicamentos concomitantes que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450 son poco probables.

#### *Interacciones farmacológicas con otros fármacos o productos biológicos*

El efgartigimod alfa-fcab puede disminuir las concentraciones de compuestos que se unen al FcRn humano (*consulte Interacciones farmacológicas [7.1]*).

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico del efgartigimod alfa-fcab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico del efgartigimod alfa-fcab.

## Deterioro de la fertilidad

La administración i. v. del efgartigimod alfa-fcab (0, 30 o 100 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y continua en las hembras hasta el día 7 de gestación no produjo efectos adversos en la fertilidad. Las dosis probadas son 3 y 10 veces la dosis recomendada en humanos (DRH) de 10 mg/kg, en función del peso corporal (mg/kg).

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de VYVGART para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (MGg) en adultos con resultado positivo para anticuerpos contra AChR se estableció en un ensayo de 26 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo (Estudio 1; NCT03669588).

En el Estudio 1, se inscribieron pacientes que cumplían con los siguientes criterios en la selección:

- Clasificación clínica de clase II a IV de la Fundación Estadounidense para la Miastenia Grave (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA).
- Puntuación total de las actividades de la vida diaria para la miastenia grave (MG-Activities of Daily Living, MG-ADL) de  $\geq 5$ .
- Con una dosis estable de terapia para la MG antes de la selección, que incluyó inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), esteroides o terapias inmunosupresoras no esteroideas (Non-Steroidal Immunosuppressive Therapies, NSIST), ya sea en combinación o solas.
- Niveles de IgG de, al menos, 6 g/l.

Un total de 167 pacientes se inscribieron en el Estudio 1 y fueron aleatorizados para recibir VYVGART de 10 mg/kg (1200 mg para aquellos que pesaban 120 kg o más) ( $n = 84$ ) o un placebo ( $n = 83$ ). Las características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una mediana de edad de 46 años en la selección (intervalo: 19 a 81 años) y una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 7 años. El 71 % eran mujeres y el 84 % eran blancos. La mediana del puntaje total de MG-ADL fue de 9, y la mediana del puntaje total de miastenia grave cuantitativa (QMG) fue de 16. La mayoría de los pacientes ( $n = 65$  para VYVGART;  $n = 64$  para un placebo) resultaron positivos para anticuerpos contra el AChR.

Al inicio, más del 80 % de los pacientes de cada grupo recibió inhibidores de AChE, más del 70 % de cada grupo de tratamiento recibió esteroides y aproximadamente el 60 % de cada grupo de tratamiento recibió NSIST, en dosis estables.

Los pacientes fueron tratados con VYVGART con el régimen de administración de dosis recomendado (*consulte Posología y administración [2.2]*).

La eficacia de VYVGART se evaluó usando la escala de las actividades de la vida diaria para la miastenia grave (MG-ADL), en la que se evalúa la repercusión de la MGg en las funciones diarias de 8 signos o síntomas que se observan con frecuencia en la MGg. Cada elemento se evalúa en una escala de 4 puntos, donde un puntaje de 0 representa una función normal y un puntaje de 3 representa la pérdida de la capacidad para realizar esa función. Un puntaje total oscila entre 0 y 24, y los puntajes más altos indican más deterioro. En este estudio, un paciente con respuesta de MG-ADL se definió como un paciente con una reducción de 2 puntos o más en el puntaje total de MG-ADL en comparación con el inicio del ciclo de tratamiento durante, al menos, 4 semanas consecutivas, y la primera reducción se produjo no más tarde de 1 semana después de la última infusión del ciclo.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la comparación del porcentaje de pacientes con respuesta en MG-ADL durante el primer ciclo de tratamiento entre los grupos de tratamiento en la población con resultado positivo para anticuerpos contra el AChR. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de VYVGART en la tasa de respondedores de la MG-ADL durante el primer ciclo de tratamiento (67.7 % en el grupo tratado con VYVGART frente a 29.7 % en el grupo tratado con un placebo [ $p < 0.0001$ ]).

La eficacia de EFG i. v. también se midió usando el puntaje total de miastenia grave cuantitativa (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG), que es un sistema de clasificación categórica de 13 ítems que evalúa la debilidad muscular. Cada elemento se evalúa en una escala de 4 puntos, donde un puntaje de 0 representa ausencia de debilidad y un puntaje de 3 representa debilidad grave. Un puntaje total posible oscila entre 0 y 39, donde los puntajes más altos indican un deterioro más grave. En este estudio, un paciente con respuesta de QMG se definió como un paciente que tuvo una reducción de 3 puntos o más en el puntaje total de QMG en comparación con el inicio del ciclo de tratamiento durante al menos 4 semanas consecutivas, y la primera reducción se produjo a más tardar 1 semana después de la última infusión del ciclo.

El criterio de valoración secundario fue la comparación del porcentaje de pacientes con respuesta de QMG durante el primer ciclo de tratamiento entre ambos grupos de tratamiento en los pacientes positivos para AChR-Ab. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de VYVGART en la tasa de respondedores de QMG durante el primer ciclo de tratamiento (63.1 % en el grupo tratado con VYVGART frente a 14.1 % en el grupo tratado con un placebo [ $p < 0.0001$ ]).

Los resultados se presentan en la Tabla 2.

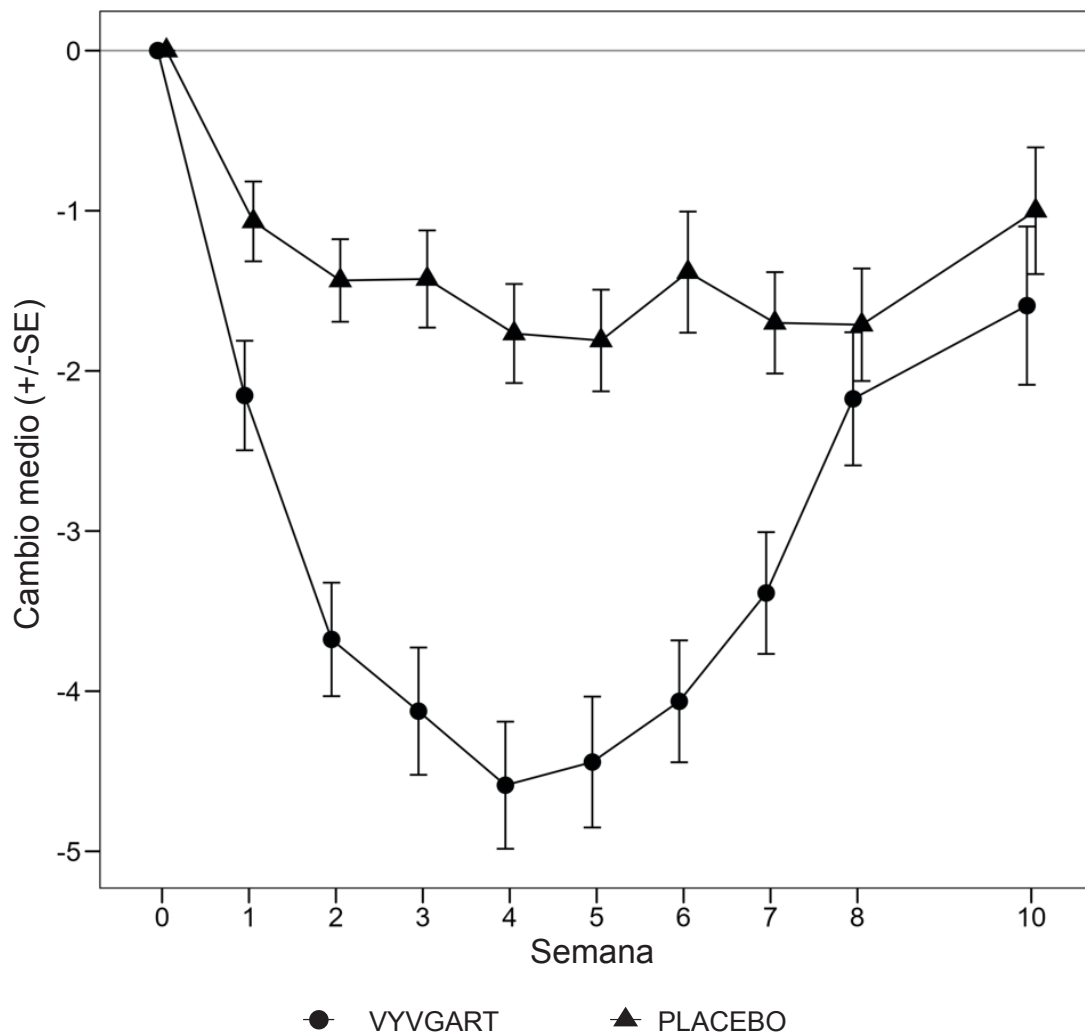
**Tabla 2: Pacientes con respuesta de MG-ADL y QMG durante el ciclo 1 en pacientes positivos para anticuerpos contra el AChR (conjunto de análisis con mITT)**

	<b>VYVGART n=65 %</b>	<b>Placebo n=64 %</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Cociente de probabilidades (IC del 95 %)</b>
Respondedores a MG-ADL	67.7	29.7	< 0.0001	4.951 (2.213, 11.528)
Respondedores a QMG	63.1	14.1	< 0.0001	10.842 (4.179, 31.200)

MG-ADL = actividades de la vida diaria para la miastenia grave; QMG = miastenia grave cuantitativa; mITT = intención de tratar modificada; n = número de pacientes para los que se informó la observación; IC = intervalo de confianza. Regresión logística estratificada por estado de anticuerpos contra el AChR (si corresponde), japonés/no japonés y estándar de atención, con MG-ADL inicial como covariable/QMG como covariables. Valor de p exacto bilateral.

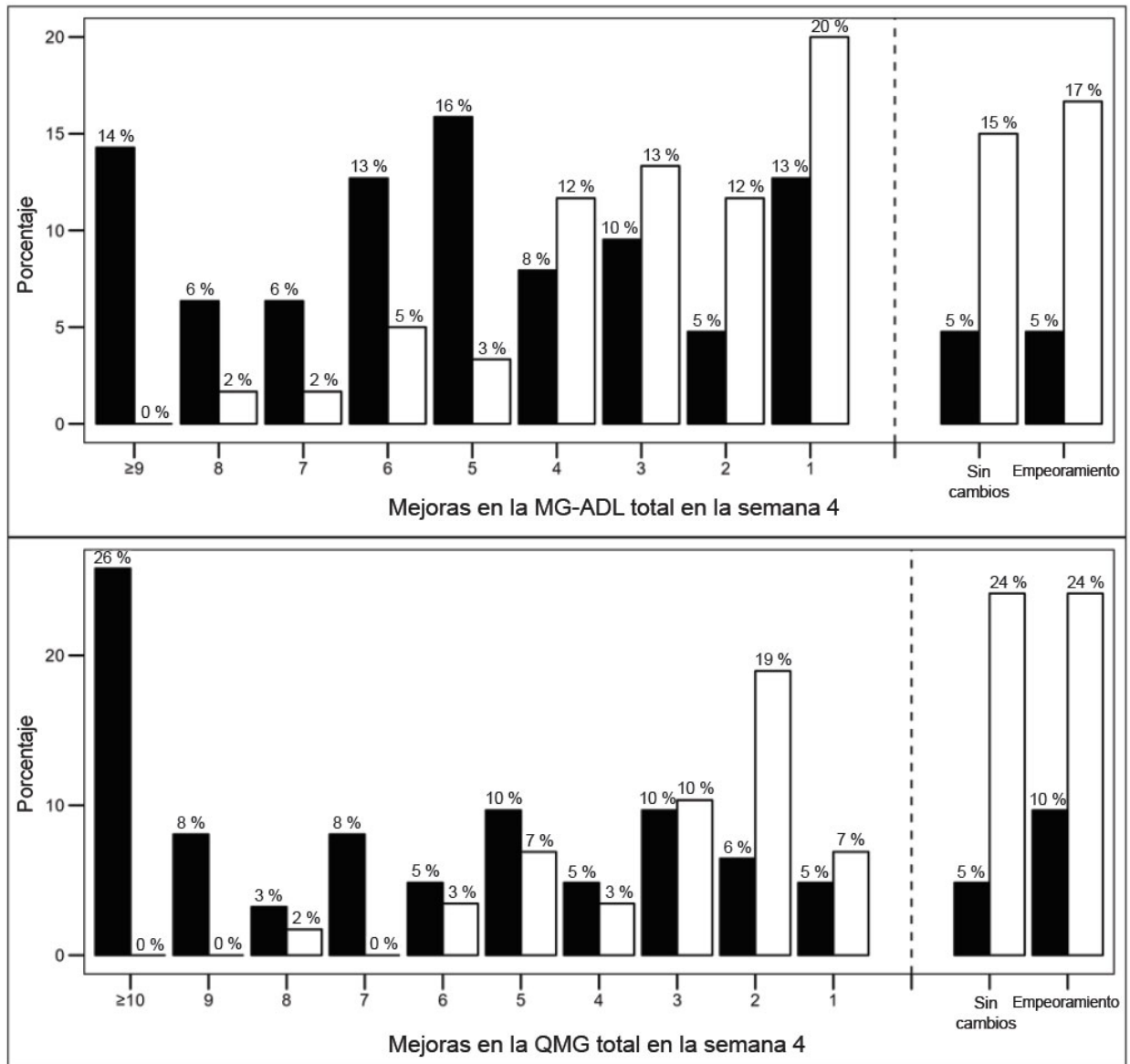
En la Figura 1, se muestra el cambio medio con respecto al inicio en la MG-ADL durante el ciclo 1.

**Figura 1: Cambio medio en la MG-ADL total desde el inicio del ciclo 1 con el tiempo en pacientes positivos para anticuerpos contra el AChR (conjunto de análisis con mITT)**



En la Figura 2, se muestra la distribución de la respuesta en la MG-ADL y la QMG durante ciclo 1, cuatro semanas después de la primera infusión con VYVGART.

**Figura 2: Porcentaje de pacientes con cambio en el puntaje total de la MG-ADL y la QMG 4 semanas después de la infusión inicial del primer ciclo en la población positiva para anticuerpos contra el AChR**



## **16 MODO DE SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

La inyección de VYVGART (efgartigimod alfa-fcab) es una solución sin conservantes, estéril, incolora a ligeramente amarilla, transparente a ligeramente opalescente suministrada como 400 mg/20 ml (20 mg/ml) en un vial de dosis única por caja (Código Nacional de Medicamentos [National Drug Code, NDC] 73475-3041-5).

Almacene los viales de VYVGART refrigerados a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz hasta el momento de su uso. No congele. No agite.

Consulte *Posología y administración (2.3)* para obtener información sobre la estabilidad y el almacenamiento de las soluciones diluidas de VYVGART.

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

### Registro de embarazos

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el que se supervisa el resultado del embarazo en mujeres expuestas a VYVGART durante el embarazo. Alentar la participación y asesorar a los pacientes sobre cómo pueden inscribirse en el registro (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

### Infecciones

Indique a los pacientes que comuniquen cualquier antecedente de infección al proveedor de atención médica y que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan algún síntoma de infección. Aconseje a los pacientes que completen las vacunas adecuadas para su edad de acuerdo con las guías de inmunización antes del inicio de un nuevo ciclo de tratamiento con VYVGART. No se recomienda la administración de vacunas elaboradas con virus vivos o vivos atenuados durante el tratamiento con VYVGART (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes de que se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con VYVGART. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones y aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con el proveedor de atención médica de inmediato si se producen (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

### Reacciones relacionadas con la infusión

Informar a los pacientes del posible riesgo de reacciones relacionadas con la infusión, en las que se pueden incluir presión arterial alta, escalofríos, temblores y dolor torácico, abdominal y de espalda (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).



Fabricado por:

argenx BV  
Industriepark 7  
9052 Zwijnaarde, Belgium

Distribuido por:

argenx US, Inc.  
33 Arch Street  
Boston, MA 02110

Número de licencia 2217

VYVGART es una marca comercial registrada de argenx BV.  
© 2024 Argenx BV