

## 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 HYTRULO.

**Inyección de VYVGART® HYTRULO (efgartigimod alfa e hialuronidasa-qvfc), para uso subcutáneo**  
**Aprobación inicial en los EE. UU: 2023**

### INDICACIONES Y USO

VYVGART HYTRULO es una combinación de efgartigimod alfa, un bloqueador del receptor Fc neonatal, y hialuronidasa, una endoglicosidasa indicada 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

- Consulte la información de prescripción completa para obtener instrucciones sobre la posología, la preparación y la administración. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)
- 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 HYTRULO. (2.1)
- Administrar únicamente por profesionales de atención médica. (2.2)
- Para uso subcutáneo con un equipo de infusión de mariposa. (2.2)
- La dosis recomendada es de 1,008 mg/11,200 unidades (1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa) administradas por vía subcutánea durante entre 30 y 90 segundos aproximadamente en ciclos de inyecciones una vez a la semana durante 4 semanas. (2.3)
- 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. (2.3)

### PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa por 5.6 ml (180 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones: Retrase la administración de VYVGART HYTRULO a pacientes con una infección activa. Monitoree para detectar signos y síntomas de infección en pacientes tratados con VYVGART HYTRULO. Si se produce una infección grave, administre el tratamiento adecuado y considere la suspensión de VYVGART HYTRULO hasta que la infección se haya resuelto. (5.1)
- Se observaron reacciones de hipersensibilidad, erupción, angioedema y disnea, en pacientes tratados con VYVGART HYTRULO. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, el profesional de atención médica debe instaurar las medidas de apoyo adecuadas si es necesario o el paciente debe buscar atención médica. (5.2)

### REACCIONES ADVERSAS

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

Otras reacciones adversas frecuentes con VYVGART HYTRULO son las reacciones en el lugar de inyección. (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 [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 interrupción de VYVGART HYTRULO y el uso de terapias alternativas. (7)

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

Revisado: 08/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

### 3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Infecciones
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de VYVGART HYTRULO 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
- 12.6 Inmunogenicidad

### 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 HYTRULO 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 HYTRULO 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 HYTRULO. 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 HYTRULO (consulte Posología y administración [[2.3] y Advertencias y precauciones [[5.1]).

#### 2.2 Instrucciones importantes sobre posología y administración

VYVGART HYTRULO solo debe ser administrado por profesionales de atención médica

VYVGART HYTRULO es solo para uso subcutáneo y se administra con un equipo de infusión de mariposa (consulte Posología y administración [[2.4]). No administrar por vía intravenosa.

No diluya VYVGART HYTRULO.

#### 2.3 Dosis recomendada y cronogramas de dosis

La dosis recomendada de VYVGART HYTRULO es de 1,008 mg/11,200 unidades (1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa) administradas por vía subcutánea durante entre 30 y 90 segundos aproximadamente en ciclos de inyecciones una vez a la semana durante 4 semanas.

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 dosis programada, VYVGART HYTRULO puede administrarse hasta 3 días después del punto temporal programado.

#### 2.4 Instrucciones para la preparación y administración

Utilice una técnica aséptica al preparar y administrar VYVGART HYTRULO. No agite el vial. Cada vial es para un solo uso. Evite la exposición a la luz solar directa.

##### Preparación

- Saque el vial de VYVGART HYTRULO del refrigerador, al menos, 15 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente [[consulte Modo de suministro, almacenamiento y manipulación (16)]. No utilice fuentes de calor externas.

- Compruebe que la solución VYVGART HYTRULO sea amarillenta, de transparente a opalescente.
- 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 u otras partículas extrañas presentes.
- Retire todo el contenido de VYVGART HYTRULO del vial utilizando una jeringa de polipropileno y una aguja de transferencia de acero inoxidable de calibre 18G.
- Elimine las burbujas de aire grandes, si las hubiera.
- Cada vial contiene un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación y para compensar el volumen de cebado del equipo de infusión de mariposa.
- VYVGART HYTRULO no contiene conservantes. Administre inmediatamente después de la preparación.

### Administración

- Para administrar VYVGART HYTRULO, utilice un equipo de infusión de mariposa de cloruro de polivinilo (PVC), un tubo de 25G de 12 pulgadas, un volumen máximo de cebado de 0.4 ml.
- Retire la aguja de transferencia de la jeringa y conecte la jeringa al equipo de infusión de mariposa.
- Antes de la administración, llene el tubo del equipo de infusión de mariposa presionando suavemente el émbolo de la jeringa hasta que el émbolo esté en 5.6 ml. Debe haber solución al final de la aguja del equipo de infusión de mariposa.
  - Elija un lugar de inyección en el abdomen (al menos a 2 o 3 pulgadas del ombligo). No inyecte en zonas en las que la piel esté enrojecida, amoratada, sensible, dura o en zonas en las que haya lunares o cicatrices.
  - Alterne los lugares de inyección para las administraciones posteriores.
- Inyecte VYVGART HYTRULO por vía subcutánea en una zona de piel pellizcada a un ángulo de unos 45 grados durante 30 a 90 segundos.  
Pueden producirse reacciones localizadas en el lugar de la inyección después de administrar VYVGART HYTRULO [[consulte Reacciones adversas (6.1)].
- Deseche las partes no utilizadas del medicamento que quedan en el vial, la jeringa y el equipo de infusión de mariposa.
- Los profesionales sanitarios deben monitorear los signos y síntomas clínicos de reacciones de hipersensibilidad durante, al menos, 30 minutos después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, el profesional de atención médica debe instaurar las medidas de apoyo adecuadas si es necesario o el paciente debe buscar atención médica (consulte Advertencias y precauciones [[5.2]).

### **3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES**

Inyección: 1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa por 5.6 ml (180 mg/2,000 unidades por ml) en un vial de dosis única.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Infecciones

VYVGART HYTRULO puede aumentar el riesgo de tener infecciones. Las infecciones más comunes observadas en el Estudio 1 fueron infección urinaria (10 % de los pacientes tratados con efgartigimod alfa-fcab en comparación con 5 % de los pacientes tratados con placebo) e infecciones de las vías respiratorias (33 % de los pacientes tratados con VYVGART en comparación con 29 % de los pacientes tratados con placebo) (consulte Reacciones adversas [[6.1] y Estudios clínicos [[14]). Se observó que una frecuencia más alta de pacientes que recibieron efgartigimod alfa-fcab 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 HYTRULO en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección. Durante el tratamiento con VYVGART HYTRULO, 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 HYTRULO hasta que la infección se haya resuelto.

#### Inmunización

No se ha estudiado la inmunización con vacunas durante el tratamiento con VYVGART HYTRULO. 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 HYTRULO. 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 HYTRULO.

### 5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas erupción, angioedema y disnea, en pacientes tratados con VYVGART HYTRULO y efgartigimod alfa-fcab. También se observó urticaria en pacientes tratados con VYVGART HYTRULO. En ensayos clínicos, 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. Los profesionales sanitarios deben monitorear los signos y síntomas clínicos de reacciones de hipersensibilidad durante, al menos, 30 minutos después de la administración [[consulte Posología y administración (2.4)]. 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.

## 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])

### 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.

La seguridad de efgartigimod alfa en pacientes con MGg se estableció en un estudio doble ciego controlado con placebo con efgartigimod alfa-fcab administrado por vía intravenosa (Estudio 1) y su extensión abierta, y en un estudio controlado con principio activo de VYVGART HYTRULO administrado por vía subcutánea (Estudio 2) y su extensión abierta.

#### Reacciones adversas con efgartigimod alfa-fcab intravenoso

En estudios clínicos, se ha evaluado la seguridad de efgartigimod alfa-fcab en 246 pacientes que recibieron al menos una dosis de efgartigimod alfa-fcab, 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 efgartigimod alfa-fcab 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 para iniciar un ciclo posterior, especificado por el protocolo del estudio, fue de 50 días desde el inicio del ciclo de tratamiento anterior. En promedio, los pacientes tratados con efgartigimod alfa-fcab 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 efgartigimod alfa-fcab.

Las reacciones adversas informadas en, al menos, el 5 % de los pacientes tratados con efgartigimod alfa-fcab, 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 efgartigimod alfa-fcab) fueron infección de las vías respiratorias, dolor de cabeza e infección urinaria.

**Tabla 1: Reacciones adversas en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con efgartigimod alfa-fcab de forma intravenosa (EFG i. v.) y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 (población de seguridad)**

Reacción adversa	EFG i. v. (N=84) %	Placebo (N=83) %
Infección de las vías respiratorias	33	29
Dolor de cabeza	32	29
Infección urinaria	10	5
Parestesia†	7	5
Mialgia	6	1

\* El dolor de cabeza incluye migraña y dolor de cabeza debido al procedimiento.

† La parestesia incluye hipoestesia oral, hipoestesia e hiperestesia.

#### Reacciones adversas con VYVGART HYTRULO

En un estudio con control activo en pacientes con MGg (Estudio 2), se aleatorizó a 110 pacientes

que recibieron un ciclo de administraciones una vez a la semana durante 4 semanas (4 administraciones en total), ya sea de VYVGART HYTRULO por vía subcutánea (n = 55) o

efgartigimod alfa-fcab por vía intravenosa (n = 55) a las dosis recomendadas (consulte Posología y administración [[2.2]]). La extensión abierta del Estudio 2 incluyó a algunos pacientes que cambiaron de efgartigimod alfa-fcab i. v. a VYVGART HYTRULO.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en, al menos, el 10 % de los pacientes tratados con VYVGART HYTRULO) fueron reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza.

En el Estudio 2, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 38 % de los pacientes que recibieron VYVGART HYTRULO. Se trataba de erupción en el lugar de inyección, eritema, prurito, hematomas, dolor y urticaria.

En el Estudio 2 y su extensión abierta (n = 168), todas las reacciones en el lugar de inyección fueron de intensidad leve a moderada y no provocaron la interrupción del tratamiento. La mayoría se produjeron en las 24 horas posteriores a la administración y se resolvieron espontáneamente. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se produjeron durante el primer ciclo de tratamiento y la incidencia disminuyó con cada ciclo posterior.

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

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

El uso concomitante de VYVGART HYTRULO con medicamentos que se unen al receptor Fc neonatal humano (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 interrupción de VYVGART HYTRULO y el uso de terapias alternativas.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen del riesgo

No hay datos disponibles sobre el uso de VYVGART HYTRULO durante el embarazo. No hay evidencia de resultados adversos en el desarrollo después de la administración de efgartigimod alfa intravenoso 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/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 puede transmitirse de la madre al feto en desarrollo.

Como se espera que VYVGART HYTRULO 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 beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con virus vivos o vacunas elaboradas con virus vivos atenuados a bebés expuestos a VYVGART HYTRULO en el útero (consulte Advertencias y precauciones [[5.1]]).

## Datos

### *Datos en animales*

VYVGART HYTRULO para inyección subcutánea contiene efgartigimod alfa y hialuronidasa (consulte Descripción [[11]]).

### Efgartigimod alfa:

- La administración intravenosa de 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 exposiciones maternas a efgartigimod alfa a las dosis más altas sin efecto fueron de aproximadamente 8 y 62 veces, respectivamente, que en los seres humanos a la dosis recomendada en humanos (DRH) de 1,008 mg.
- La administración intravenosa de 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 exposiciones maternas a la dosis más alta sin efecto fueron, aproximadamente, 13 veces mayores que en humanos a la DRH.

### Hialuronidasa:

- En un estudio en el que se administró hialuronidasa (humana recombinante) mediante inyección subcutánea a ratones hembra preñadas durante la organogénesis, se observó un aumento de la mortalidad embriofetal y una reducción del peso corporal fetal con las dosis más altas probadas. La dosis sin efecto para los efectos adversos en el desarrollo embriofetal en el ratón fue aproximadamente 1,800 veces la dosis de hialuronidasa a la dosis recomendada en humanos (DRH) de VYVGART HYTRULO (1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 U de hialuronidasa), en función de las U/kg.
- No hubo efectos adversos en el desarrollo pre y posnatal tras la administración subcutánea de hialuronidasa (humana recombinante) a ratones durante la gestación y la lactancia a dosis de hasta 5,000 veces la dosis de hialuronidasa a la DRH de VYVGART HYTRULO, en U/kg.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen del riesgo

No hay información sobre la presencia de efgartigimod alfa o hialuronidasa, procedentes de la administración de VYVGART HYTRULO, 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 HYTRULO y con los posibles efectos adversos en el lactante debidos a VYVGART HYTRULO 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**

Los estudios clínicos de VYVGART no incluyeron 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 HYTRULO en pacientes con insuficiencia renal leve. No hay datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia renal moderada (TFGe 30–59 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 de VYVGART HYTRULO (consulte Farmacología clínica [[12.3]).

### **11 DESCRIPCIÓN**

VYVGART HYTRULO es una coformulación de efgartigimod alfa e hialuronidasa (humana recombinante).

Efgartigimod alfa, un bloqueador del receptor Fc neonatal, es un fragmento Fc derivado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana (fragmento, cristalizado) del alotipo za, producido en células de ovario de hámster chino (CHO). El fragmento Fc de efgartigimod alfa 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 de efgartigimod alfa es de aproximadamente 54 kDa.

La hialuronidasa (humana recombinante) es una endoglicosidasa utilizada para aumentar la dispersión y absorción de fármacos administrados de forma conjunta cuando se administra por vía subcutánea. La hialuronidasa (humana recombinante) es una proteína de cadena única glicosilada producida por células de ovario de hámster chino que contienen un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20).

La hialuronidasa (humana recombinante) tiene un peso molecular de, aproximadamente, 61 kDa.

La inyección de VYVGART HYTRULO (efgartigimod alfa e hialuronidasa-qvfc) es una solución estéril de transparente a opalescente, amarillenta, sin conservantes y que se suministra en un vial de dosis única para inyección subcutánea.

Cada vial de dosis única de 5.6 ml de VYVGART HYTRULO contiene 1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa (humana recombinante). Cada ml de solución contiene 180 mg de efgartigimod alfa, 2,000 unidades de hialuronidasa (humana recombinante) e histidina (1.4 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (2.2 mg), metionina (1.5 mg), polisorbato 20 (0,4 mg), cloruro de sodio (5.8 mg), sacarosa (20.5 mg) y agua para inyección, USP, a un pH de 6.0.



## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

VYVGART HYTRULO es una coformulación de efgartigimod alfa e hialuronidasa.

Efgartigimod alfa 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.

La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronano. Este efecto es transitorio y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restaura en un plazo de 24 a 48 horas.

### 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 efgartigimod alfa-fcab intravenoso 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. Una disminución de anticuerpos contra el AChR se asoció a una respuesta clínica en pacientes positivos para anticuerpos contra el AChR, medida por el cambio desde el inicio en la puntuación total de MG-ADL.

En el Estudio 2, el efecto farmacológico de VYVGART HYTRULO administrado por vía subcutánea (s. c.) a 1,008 mg/11,200 unidades se comparó con efgartigimod alfa-fcab administrado por vía intravenosa a 10 mg/kg (EFG i. v.) en pacientes con MGg. La reducción media máxima del nivel de AChR-Ab se observó en la semana 4, con una reducción media del 62.2 % y 59.7 % en el grupo de VYVGART HYTRULO s. c. y efgartigimod alfa-fcab i. v., respectivamente. La disminución en los niveles de IgG siguió un patrón similar. Los intervalos de confianza del 90 % para los cocientes de la media geométrica de la reducción de AChR-Ab en el día 29 y AUEC0-4w (área bajo la curva del efecto-tiempo desde el momento 0 hasta 4 semanas después de la dosis) estuvieron dentro del intervalo del 80 % al 125 %, lo que indica que no hubo diferencias clínicamente significativas entre las dos formulaciones.

### 12.3 Farmacocinética

Las exposiciones a efgartigimod alfa fueron aproximadamente proporcionales a la dosis hasta la dosis más alta probada por vía subcutánea de VYVGART HYTRULO (1,750 mg, 1.75 veces la dosis recomendada).

#### Distribución

El volumen de distribución es de 15 a 20 l.

#### Metabolismo y eliminación

Se espera que el efgartigimod alfa y hialuronidasa 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 intravenosa 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*

Un análisis farmacocinético poblacional que evalúa los efectos de la edad, peso corporal, el sexo y la raza no sugirió ningún impacto clínicamente significativo de estas covariables en las exposiciones a efgartigimod alfa-fcab.

#### *Peso corporal*

Un análisis de farmacocinética poblacional sugiere que la influencia del peso corporal sobre la exposición a efgartigimod alfa después de la administración de 1,008 mg de VYVGART HYTRULO s. c. fue limitada y no fue clínicamente relevante.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

Un análisis de PK poblacional de los datos de los estudios clínicos de VYVGART HYTRULO indicó que los pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe 60–89 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 de efgartigimod alfa.

### Estudios de interacción farmacológica

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

#### *Enzimas P450*

Efgartigimod alfa 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*

Efgartigimod alfa puede disminuir las concentraciones de compuestos que se unen al FcRn humano (consulte Interacciones farmacológicas [[7.1]).

## **12.6 Inmunogenicidad**

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros

estudios, incluidos los de VYVGART HYTRULO o de otros productos efgartigimod.

En el Estudio 2 con hasta 10 semanas de tratamiento, la incidencia de anticuerpos contra efgartigimod alfa fue del 35 % (19/55) después del tratamiento con VYVGART HYTRULO y del 20 % (11/55) en pacientes que recibieron efgartigimod alfa-fcab intravenoso. En ambos grupos, i. v. y s. c., se detectaron anticuerpos neutralizantes contra efgartigimod alfa en el 4 % (2/55) de los pacientes. Algunos anticuerpos neutralizantes pueden no detectarse mediante el análisis. Los datos disponibles son demasiado limitados para extraer conclusiones definitivas sobre la inmunogenicidad y el efecto sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de VYVGART HYTRULO.

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

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

VYVGART HYTRULO para inyección subcutánea contiene efgartigimod alfa and hialuronidasa (consulte Descripción [[11]).

#### Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de efgartigimod alfa.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial genotóxico de efgartigimod alfa.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad ni genotoxicidad para hialuronidasa humana recombinante.

#### Deterioro de la fertilidad

La administración intravenosa de efgartigimod alfa (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 exposiciones a efgartigimod alfa a la dosis más alta sin efecto fueron, aproximadamente, 12 veces mayores que en humanos a la dosis recomendada en humanos de 1,008 mg. No hubo efectos en los tejidos reproductivos de los monos tras la administración subcutánea de dosis de hialuronidasa (humana recombinante) de hasta aproximadamente 1,200 veces la dosis de hialuronidasa a la dosis recomendada en humanos (DRH) de VYVGART HYTRULO (1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 de hialuronidasa) en una base de U/kg durante 39 semanas. No se observó exposición sistémica a hialuronidasa a dosis de hasta, aproximadamente, 120 veces la dosis de hialuronidasa a la DRH de VYVGART HYTRULO, en U/kg.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

El Estudio 1 (descrito a continuación) que estableció la eficacia de efgartigimod alfa-fcab para el tratamiento de la miastenia grave generalizada (MGg) en adultos positivos para anticuerpos contra el AChR se llevó a cabo con la formulación intravenosa de efgartigimod alfa-fcab. En el Estudio 2, VYVGART HYTRULO demostró un efecto farmacodinámico comparable en la reducción de anticuerpos contra el AChR en comparación con la formulación intravenosa de efgartigimod alfa-fcab, que estableció la eficacia de VYVGART HYTRULO (consulte Farmacología clínica [[12.2]).

#### Estudio 1 (efgartigimod alfa-fcab intravenoso)

La eficacia de efgartigimod alfa-fcab intravenoso (EFG i. v.) 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 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 (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 EFG intravenoso 10 mg/kg (1,200 mg para aquellos que pesaban 120 kg o más) (n = 84) o 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 9 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 EFG intravenoso; 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 10 mg/kg de EFG i. v. administrado como infusión intravenosa durante una hora una vez a la semana durante 4 semanas. En pacientes que pesaban 120 kg o más, EFG intravenoso se administró como 1200 mg por infusión. • Se administraron ciclos de tratamiento posteriores en función de la evaluación clínica; pero no antes de los 50 días desde el inicio del ciclo de tratamiento previo.

La eficacia de EFG intravenoso se evaluó usando la escala de actividades de la vida diaria para la miastenia grave (MG-ADL), que evalúa el impacto 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 a más tardar 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 EFG intravenoso en la tasa de respondedores de 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 intravenoso también se midió usando el puntaje total de miastenia grave cuantitativa (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 EFG intravenoso en la tasa de respondedores de QMG durante el primer ciclo de tratamiento (63.1 % en el grupo tratado con EFG intravenoso 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>EFG i. v. 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)

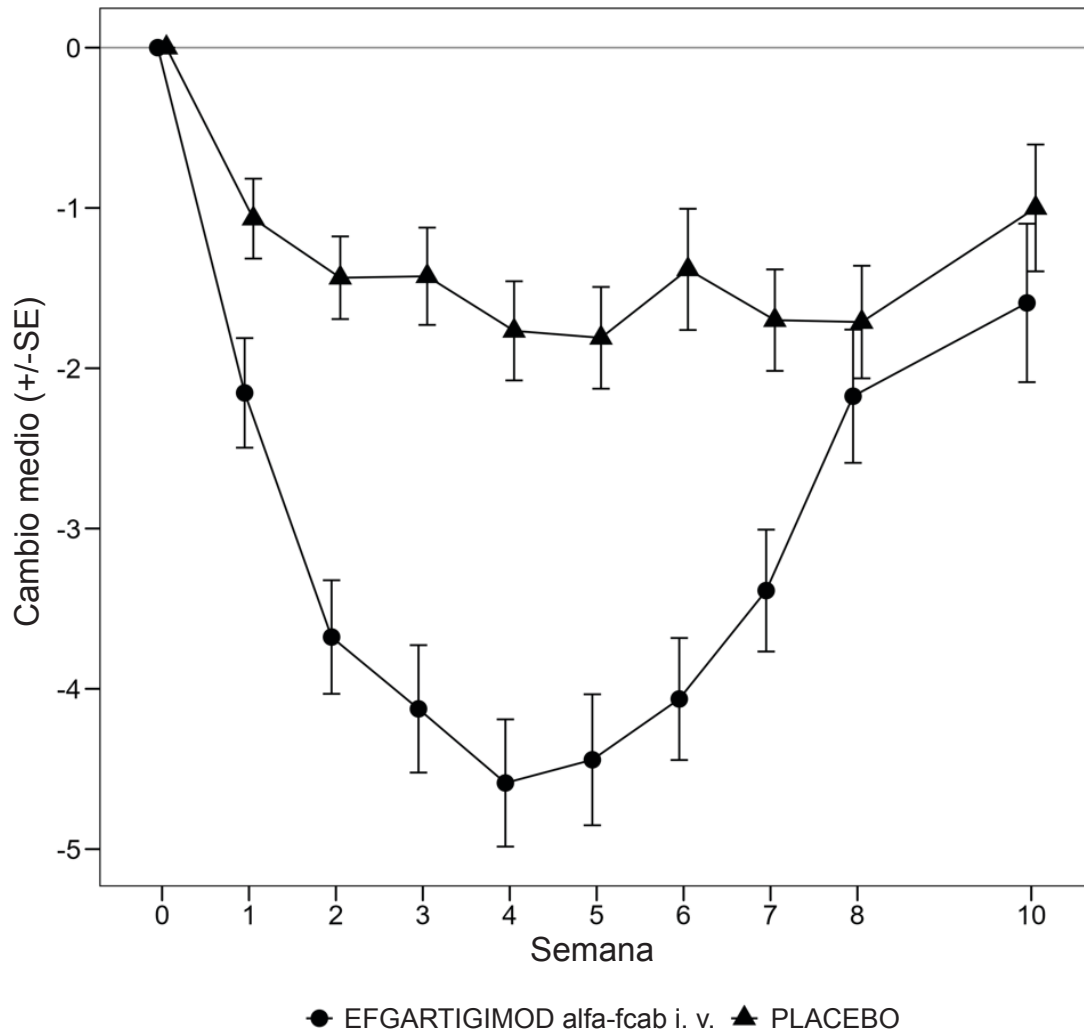
EFG i. v. = Efgartigimod alfa-fcab intravenoso; MG-ADL = Escala de actividades de la vida diaria para la miastenia grave; QMG = Miastenia Grave Cuantitativa; mITT = intención de tratar modificada; n = número de pacientes para los que se informó la observación; IC = intervalo de confianza.

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

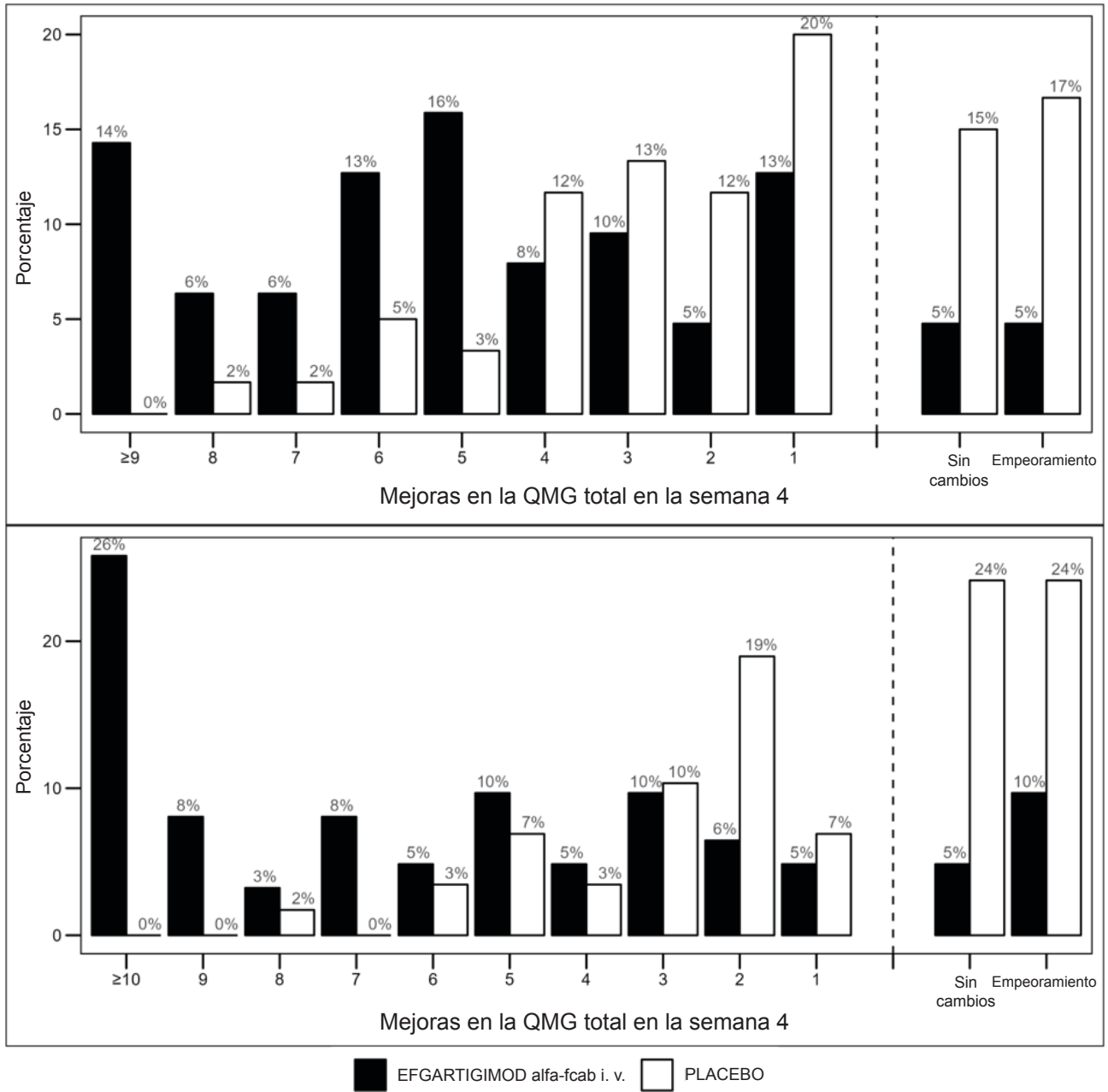
En la Figura 1, se muestra el cambio medio con respecto al inicio en la MG-ADL durante el ciclo 1.

**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 MG-ADL y QMG durante el ciclo 1, cuatro semanas después de la primera infusión con EFG i. v.

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



## 16 MODO DE SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de VYVGART HYTRULO es una solución de transparente a opalescente, amarillenta, estéril y sin conservantes que se suministra como un vial de dosis única por caja que contiene 1,008 mg de efgartigimod alfa y 11,200 unidades de hialuronidasa en 5.6 ml (180 mg/2,000 unidades por ml): (NDC 73475-3102-3).

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

Si es necesario, los viales sin abrir pueden conservarse en la caja original durante un máximo de 3 días a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F) durante un único período antes de la administración, o volverse a refrigerar. No almacene el vial a temperatura ambiente más de una vez. Registre en la caja la fecha en la que se retiró y la fecha en la que se devolvió al refrigerador.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

### 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 HYTRULO. No se recomienda la administración de vacunas elaboradas con virus vivos o vivos atenuados durante el tratamiento con VYVGART HYTRULO (consulte Advertencias y precauciones [[5.1]).

### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad. Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato si detectan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (consulte Advertencias y precauciones [[5.2]).

Fabricado por:

argenx BV  
Industriepark 7  
9052 Zwijnaarde, Belgium  
Licencia de EE. UU. n.º 2217

Halozyme Therapeutics, Inc.  
12390 El Camino Real  
San Diego, CA 92130  
Licencia de EE. UU. n.º 2187

Distribuido por:

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



VYVGART HYTRULO es una marca comercial de argenx.  
© 2023 Argenx BV