

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyvgart 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg d'efgartigimod alfa (20 mg/mL).

L'efgartigimod alfa est un fragment Fc dérivé d'une immunoglobuline G1 (IgG1) recombinante humaine issu de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 67,2 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile)

Solution incolore à jaune pâle, limpide à légèrement opalescent, pH 6,7.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vyvgart est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'efgartigimod alfa doit être administré par un professionnel de la santé et sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires.

Posologie

La dose recommandée est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. Les cycles de traitement suivants doivent être administrés en fonction de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1).

Durant le programme de développement clinique, le délai le plus court pour démarrer un nouveau cycle de traitement était de 7 semaines après la première perfusion du cycle précédent. La sécurité de l'instauration d'un nouveau cycle moins de 7 semaines après le début du cycle de traitement précédent n'a pas été établie.

Chez les patients pesant 120 kg ou plus, la dose recommandée est de 1 200 mg (3 flacons) par perfusion (voir rubrique 6.6).

Dose oubliée

Si une perfusion programmée n'est pas possible, le traitement peut être administré jusqu'à 3 jours avant ou après la date programmée. Le schéma d'administration initial doit ensuite être repris jusqu'à la fin du cycle de traitement. Si l'administration d'une dose doit être repoussée de plus de 3 jours, cette dose ne doit pas être administrée afin de respecter un intervalle d'au moins 3 jours entre deux doses consécutives.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod alfa dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas l'administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux. Il doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant administration, comme décrit à la rubrique 6.6.

Le médicament doit être administré sur une heure. Un traitement approprié pour les réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité doit être facilement disponible avant l'administration de l'efgartigimod alfa. En cas de réactions à la perfusion, la perfusion doit être administrée à un débit plus faible, interrompue ou elle peut être arrêtée définitivement (voir rubrique 4.4).

Administration

- Inspecter à l'œil nu la solution pour s'assurer de l'absence de particules avant administration.
- Perfuser la totalité des 125 mL de médicament dilué sur une heure en utilisant un filtre de 0,2 µm. Administrer la totalité de la solution et finir en rinçant toute la ligne avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Vyvgart doit être administré immédiatement après dilution et la perfusion de la solution diluée doit être terminée dans les 4 heures suivant la dilution.
- La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas congeler. Laisser le médicament dilué revenir à la température ambiante avant de l'administrer. La perfusion doit être terminée dans les 4 heures qui suivent sa sortie du réfrigérateur. Le médicament dilué ne doit pas être réchauffé d'une autre façon que par l'air ambiant.

- En cas de survenue de réactions liées à la perfusion, la perfusion doit être administrée à un débit plus faible, interrompue ou arrêtée définitivement (voir rubrique 4.4).
- Ne jamais injecter d'autres médicaments par les orifices latéraux de perfusion ni les mélanger à Vyvgart.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Patients atteints de myasthénie de classe V selon la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Le traitement par efgartigimod alfa n'a pas été étudié chez les patients atteints de myasthénie de classe V selon la MGFA (à savoir la crise myasthénique), définie comme nécessitant une intubation avec ou sans ventilation mécanique, sauf dans le cadre de soins postopératoires de routine. La séquence d'instauration du traitement entre les thérapies établies pour la crise myasthénique et l'efgartigimod alfa, ainsi que leurs interactions potentielles, doivent être prises en compte (voir rubrique 4.5).

Infections

La réduction transitoire des taux d'IgG provoquée par l'efgartigimod alfa peut augmenter le risque d'infections (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les infections les plus fréquemment observées lors des études cliniques étaient les infections des voies aériennes supérieures et les infections des voies urinaires (voir rubrique 4.8). L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'infections durant le traitement par Vyvgart doit être surveillée chez les patients. Chez les patients présentant une infection active, le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt du traitement par efgartigimod alfa doit être pris en compte tant que l'infection n'est pas guérie. En cas d'infection grave, il convient d'attendre que l'infection soit guérie avant de reprendre le traitement par efgartigimod alfa.

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

Des réactions à la perfusion telles qu'un rash ou un prurit peuvent survenir. Dans l'étude clinique, les réactions à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'interruption ni l'arrêt définitif du traitement. L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'une réaction à la perfusion doit être surveillée chez les patients pendant l'administration et dans l'heure qui suit. En cas de réaction et selon l'intensité de la réaction, il convient d'administrer la perfusion à un débit plus faible, d'interrompre la perfusion ou de l'arrêter définitivement et de mettre en place les mesures de soutien appropriées. Une fois la réaction résolue, l'administration peut être reprise avec prudence en fonction de l'évaluation clinique.

Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés après la mise sur le marché. En cas de suspicion d'une réaction anaphylactique, l'administration de Vyvgart doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Il doit aussi leur être indiqué de contacter immédiatement leur professionnel de santé en cas d'apparition de ces réactions.

Immunisation

L'immunisation par des vaccins au cours d'un traitement par efgartigimod alfa n'a fait l'objet d'aucune étude. La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués et la réponse à l'immunisation par ces vaccins sont inconnues. Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est déconseillée chez les patients sous traitement. Concernant tous les autres vaccins, ils doivent être administrés au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement et 4 semaines avant le début du cycle suivant.

Immunogénicité

Lors de l'étude en double aveugle contrôlée versus placebo, des anticorps préexistants se liant à l'efgartigimod alfa ont été détectés chez 25 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée sur 165 (15 %). Des anticorps anti-efgartigimod alfa induits par le traitement ont été détectés chez 17 patients sur 83 (21 %). Chez 3 de ces 17 patients, les anticorps anti-médicaments induits par le traitement ont persisté jusqu'à la fin de l'étude. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 6 patients traités par Vyvgart sur 83 (7 %), y compris chez les 3 patients présentant des anticorps anti-médicaments persistants induits par le traitement. La ré-administration du traitement n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence des anticorps anti-efgartigimod alfa ni de leurs titres.

Aucune conséquence apparente des anticorps anti-efgartigimod alfa sur l'efficacité ou la sécurité clinique, ni sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'a été observée.

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

En cas de diminution ou d'interruption d'un traitement par immunosuppresseurs non stéroïdiens, corticoïdes et anticholinestérasiques, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler tout signe d'exacerbation de la maladie.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 67,2 mg de sodium dans chaque flacon, soit 3,4 % de l'apport journalier maximum recommandé par l'OMS (2 g de sodium) chez l'adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efgartigimod alfa peut diminuer les concentrations de composés se liant au récepteur néonatal Fc (FcRn) humain, à savoir les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux ou les dérivés d'anticorps contenant le domaine Fc humain de la sous-classe des IgG. Dans la mesure du possible, il est recommandé de reporter l'initiation d'un traitement par ces produits jusqu'à 2 semaines après la dernière dose d'un cycle de traitement par Vyvgart. Par mesure de précaution, les patients recevant Vyvgart alors qu'ils sont sous traitement avec ces produits seront étroitement surveillés, afin d'évaluer si la réponse à ces produits en termes d'efficacité est celle attendue.

L'échange plasmatique, l'immunoabsorption et la plasmaphérèse peuvent réduire les taux circulants d'efgartigimod alfa.

L'interaction potentielle avec les vaccins a été étudiée dans le cadre d'un modèle non clinique utilisant l'hémocyanine de patelle (KLH) comme antigène. L'administration hebdomadaire de 100 mg/kg chez le singe n'a pas eu d'impact sur la réponse immunitaire à l'immunisation par KLH. Néanmoins, tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant le début d'un cycle de traitement et au moins 2 semaines après la dernière perfusion

d'un cycle de traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée chez les patients sous traitement (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'efgartigimod alfa pendant la grossesse. Les anticorps, y compris les anticorps monoclonaux thérapeutiques, sont connus pour être activement transportés à travers le placenta (après 30 semaines de grossesse) en se liant au FcRn.

L'efgartigimod alfa peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Étant donné que l'efgartigimod alfa est susceptible de faire baisser les taux d'anticorps maternels et d'inhiber le passage des anticorps maternels au fœtus, une réduction de la protection passive du nouveau-né est envisagée. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués aux nourrissons exposés *in utero* à l'efgartigimod alfa devra être évaluée au regard du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Vyvgart chez les femmes enceintes ne doit être envisagé que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la présence de l'efgartigimod alfa dans le lait maternel, ni concernant ses effets sur l'enfant allaité ou sur la lactation. Aucune étude chez l'animal portant sur le passage de l'efgartigimod alfa dans le lait n'a été réalisée ; par conséquent, une excrétion dans le lait maternel ne peut être exclue. On sait que des IgG maternelles se retrouvent dans le lait maternel. Le traitement par efgartigimod alfa chez les femmes allaitantes ne doit être envisagé que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'efgartigimod alfa sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont montré aucun impact de l'efgartigimod alfa sur les paramètres de fertilité chez les mâles et les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vyvgart n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les infections des voies aériennes supérieures et les infections des voies urinaires (10,7 % et 9,5 %, respectivement).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de Vyvgart a été évaluée chez 167 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée lors de l'étude clinique de phase III en double aveugle contrôlé versus placebo.

Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par terme préféré. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ou rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^a	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions*	Céphalées liées à une intervention	Fréquent

* Voir le paragraphe « Description d'effets indésirables spécifiques »

^a Issus de signalements spontanés après la mise sur le marché

Description d'effets indésirables spécifiques

Infections

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les infections, dont les infections des voies aériennes supérieures (10,7 % [n = 9] des patients traités par efgartigimod alfa et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo) et les infections des voies urinaires (9,5 % [n = 8] des patients traités par efgartigimod alfa et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo). Ces infections présentaient une gravité légère à modérée chez les patients ayant reçu l'efgartigimod alfa (\leq grade 2 selon les critères CTCAE). Dans l'ensemble, des infections liées au traitement ont été signalées chez 46,4 % (n = 39) des patients traités par efgartigimod alfa et chez 37,3 % (n = 31) des patients traités par placebo. Le délai médian entre l'initiation du traitement et l'apparition des infections était de 6 semaines. L'incidence des infections n'a pas augmenté lors des cycles de traitement suivants. Moins de 2 % des patients ont arrêté ou interrompu temporairement le traitement en raison d'une infection.

Céphalées liées à une intervention

Des céphalées liées à une intervention ont été rapportées chez 4,8 % des patients traités par efgartigimod alfa et chez 1,2 % des patients traités par placebo. Des céphalées liées à une intervention ont été signalées lorsqu'il a été estimé que des céphalées étaient chronologiquement liées à la perfusion intraveineuse d'efgartigimod alfa. Les céphalées étaient légères à modérées dans l'ensemble, à l'exception d'un événement qui a été signalé comme sévère (grade 3).

Tous les autres effets indésirables étaient légers ou modérés, à l'exception d'un cas de myalgie (grade 3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le **système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de signes et symptômes spécifiques connus de surdosage avec l'efgartigimod alfa. En cas de surdosage, les effets indésirables qui peuvent apparaître ne devraient pas être différents de ceux qui peuvent être observés à la dose recommandée. La survenue d'effets indésirables doit être surveillée et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec l'efgartigimod alfa.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA58

Mécanisme d'action

L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps IgG1 humain conçu pour renforcer l'affinité avec le récepteur néonatal Fc (FcRn). L'efgartigimod alfa se lie au FcRn, ce qui entraîne une diminution des taux d'IgG circulantes, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes. L'efgartigimod alfa n'a pas d'impact sur les taux des autres immunoglobulines (IgA, IgD, IgE ou IgM), ni sur les taux d'albumine.

Les auto-anticorps IgG sont la cause sous-jacente de la pathogenèse de la myasthénie auto-immune. Ils affectent la transmission neuromusculaire en se liant aux récepteurs de l'acétylcholine (RACH), aux récepteurs tyrosine kinase spécifiques du muscle (MuSK) ou à la protéine 4 des récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LRP4).

Effets pharmacodynamiques

Lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, l'efgartigimod alfa à la posologie recommandée a fait baisser les taux sériques d'IgG ainsi que les taux d'auto-anticorps anti-RACH (voir rubrique 4.2). La diminution moyenne maximale en pourcentage des taux d'IgG totaux par rapport aux valeurs de référence était de 61 % une semaine après la dernière perfusion du cycle de traitement initial et le retour aux taux de référence a été atteint 9 semaines après la dernière perfusion. Des effets similaires ont également été observés pour tous les sous-types d'IgG. La diminution des taux d'auto-anticorps anti-RACH a présenté une évolution similaire, avec une diminution moyenne maximale en pourcentage de 58 % une semaine après la dernière perfusion et un retour aux taux de référence 7 semaines après la dernière perfusion. Des modifications similaires ont été observées au cours du deuxième cycle de l'étude.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'efgartigimod alfa dans le traitement des adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée a été évaluée dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo de 26 semaines (ARGX-113-1704).

Dans cet étude, les patients devaient remplir les critères principaux suivants lors de la sélection :

- score MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) de classe II, III ou IV ;
- patients testés positifs ou négatifs aux tests sérologiques détectant les anticorps anti-RACH ;
- score total MG-ADL (score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne) ≥ 5 ;
- traitement de la myasthénie auto-immune à doses stables, notamment par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), par corticoïdes ou par traitement immunosuppresseur non stéroïdien, seul ou en association [les immunosuppresseurs non stéroïdiens incluaient, entre autres, l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide] avant l'inclusion ;
- taux d'IgG d'au moins 6 g/L.

Ont été exclus des études les patients présentant une myasthénie auto-immune généralisée avec un score MGFA de classe V ; les patients présentant une absence documentée de réponse clinique au traitement par échange plasmatique ; les patients traités par échange plasmatique, par administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines normales un mois et par anticorps monoclonaux six mois avant l'initiation du traitement ; ainsi que les patients présentant une infection active (aiguë ou chronique) par le virus de l'hépatite B, une séropositivité au virus de l'hépatite C et un diagnostic de SIDA.

Au total, 167 patients ont été inclus dans l'étude et ont été randomisés pour recevoir soit l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse (n = 84), soit le placebo (n = 83). Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement de l'étude, notamment l'âge médian au moment du diagnostic [45 (19 à 81) ans], le sexe [la plupart des patients étaient des femmes ; 75 % (efgartigimod alfa) contre 66 % (placebo)], l'origine ethnique [la plupart des patients étaient de type caucasien ; 84,4 %] et le délai médian depuis le diagnostic [8,2 ans (efgartigimod alfa) et 6,9 ans (placebo)].

La majorité des patients (77 % dans chaque groupe de traitement) ont été testés positifs aux anticorps anti-RACH et 23 % des patients ont été testés négatifs aux anticorps anti-RACH.

Au cours de l'étude, plus de 80 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, plus de 70 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des corticoïdes, et environ 60 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, à des doses stables. Lors de l'entrée dans l'étude, environ 30 % des patients de chaque groupe de traitement n'avaient jamais été traités par des immunosuppresseurs non stéroïdiens.

Le score total des activités de la vie quotidienne (MG-ADL) médian était de 9,0 dans les deux groupes de traitement, et le score total QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) médian était de 17 et 16 dans les groupes efgartigimod alfa et placebo, respectivement.

Les patients ont été traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse à une dose de 10 mg/kg, administrée une fois par semaine pendant 4 semaines, et ont reçu 3 cycles de traitement au maximum (voir rubrique 4.2).

L'efficacité de l'efgartigimod alfa a été évaluée à l'aide de l'échelle mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (score MG-ADL, Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living). Le score total est compris entre 0 et 24, les scores les plus élevés correspondant à une plus grande atteinte. Dans cette étude, un patient était qualifié de répondeur au score MG-ADL s'il présentait une diminution ≥ 2 points du score total MG-ADL par rapport à la valeur de référence du cycle de traitement, pendant au moins 4 semaines consécutives, la première diminution intervenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion du cycle.

L'efficacité de l'efgartigimod alfa a également été mesurée à l'aide du score QMG total, un système d'évaluation de la faiblesse musculaire sur une échelle allant de 0 à 39, où les valeurs élevées correspondent à une atteinte sévère. Dans cette étude, un patient était qualifié de répondeur au score QMG s'il présentait une diminution ≥ 3 points du score QMG total par rapport à la valeur de référence du cycle de traitement, pendant au moins 4 semaines consécutives, la première diminution intervenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion du cycle.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la comparaison du pourcentage de répondeurs au score MG-ADL au cours du premier cycle de traitement (C1) entre les groupes traités de la population séropositive aux anticorps anti-RACH.

Un critère d'évaluation secondaire était la comparaison du pourcentage de répondeurs au score QMG pendant le premier cycle de traitement (C1) entre les deux groupes de traitement chez les patients séropositifs aux anticorps anti-RACH.

Tableau 2. Répondeurs aux scores MG-ADL et QMG pendant le cycle 1 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p	Différence Efgartigimod alfa- placebo (IC à 95 %)
Score MG-ADL	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1 ; 54,0)
Score QMG	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5 ; 63,5)

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; MG-ADL = score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis ; ITT modifiée = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients pour lesquels l'observation a été rapportée ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse ; IC = intervalle de confiance. Régression logistique stratifiée en fonction du statut pour les anticorps anti-RACH (le cas échéant), la nationalité japonaise/non japonaise et le protocole de référence, avec le score MG-ADL de référence comme covariable/le score QMG comme covariable. Valeur p bilatérale exacte.

Les analyses montrent qu'au cours du deuxième cycle de traitement, les taux de répondeurs au score MG-ADL ont été similaires à ceux du premier cycle de traitement (voir Tableau 3).

Tableau 3. Répondeurs aux scores MG-ADL et QMG pendant le cycle 2 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
Score MG-ADL	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
Score QMG	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; MG-ADL = score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis ; ITT modifiée = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients pour lesquels l'observation a été rapportée ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

D'après les données exploratoires, un début de réponse a été observé dans les 2 semaines suivant la première perfusion chez 37 patients (84 %) traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse sur 44 parmi les répondeurs au score MG-ADL séropositifs aux anticorps anti-RACH.

Dans l'étude en double aveugle contrôlée versus placebo, le délai le plus court possible pour commencer le cycle de traitement suivant était 8 semaines après la première perfusion du premier cycle de traitement. Dans l'ensemble de la population, le délai moyen avant le deuxième cycle de traitement dans le groupe efgartigimod alfa par voie intraveineuse était de 13 semaines (ET : 5,5 semaines) et le délai médian était de 10 semaines (8 à 26 semaines) après la première perfusion du premier cycle de traitement. Dans l'étude d'extension en ouvert en cours, le délai le plus court possible pour commencer les cycles de traitement suivants était de 7 semaines.

Chez les 44 patients qui ont répondu au traitement, la durée de l'amélioration clinique était de 5 semaines chez 5 patients (11 %), de 6 à 7 semaines chez 14 patients (32 %), de 8 à 11 semaines chez 10 patients (23 %) et de 12 semaines ou plus chez 15 patients (34 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population chez des sujets sains et des patients, le volume de distribution est de 18 litres.

Biotransformation

L'efgartigimod alfa devrait être dégradé par des enzymes protéolytiques en petits peptides et en acides aminés.

Élimination

La demi-vie terminale est de 80 à 120 heures (3 à 5 jours). D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population, la clairance est de 0,128 litre/heure. La masse moléculaire de l'efgartigimod alfa est d'environ 54 kDa, ce qui correspond à la valeur limite de filtration rénale des molécules.

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa est linéaire, indépendamment de la dose ou du temps, avec une accumulation négligeable. La moyenne géométrique du ratio d'accumulation sur la base des concentrations maximales observées était de 1,12.

Populations particulières

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel

La pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa n'a pas été affectée par l'âge (19 à 78 ans), le sexe, ni l'origine ethnique.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'effet du poids corporel sur l'exposition à l'efgartigimod alfa était limité à une dose de 10 mg/kg chez les patients pesant jusqu'à 120 kg ainsi que chez les patients pesant 120 kg et plus recevant une dose plafonnée à 1 200 mg/perfusion. Le poids corporel n'a pas eu d'effet sur le taux de diminution des IgG. Dans l'étude en double aveugle contrôlée versus placebo, 5 patients (3 %) pesaient plus de 120 kg. Le poids corporel médian des patients sous efgartigimod alfa dans l'étude était de 76,5 kg (min. 49 ; max. 229).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'effet du marqueur de la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe], en tant que covariable dans une analyse pharmacocinétique de population, a montré une diminution de la clairance, entraînant une augmentation limitée de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m²). Aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Les données disponibles concernant l'impact d'une insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) et d'une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'efgartigimod alfa sont insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'effet des marqueurs de la fonction hépatique comme covariables dans une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'impact sur la pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie après administrations répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études portant sur la reproduction chez le rat et le lapin, l'administration intraveineuse d'efgartigimod alfa n'a pas entraîné d'effets indésirables sur la fertilité et la grossesse et aucun effet tératogène n'a été observé jusqu'à des doses correspondant à 11 fois (rats) et 56 fois (lapins) l'exposition (ASC) à la dose thérapeutique maximale recommandée.

Cancérogénicité et génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène et génotoxique de l'efgartigimod alfa.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Chlorhydrate d'arginine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer dans des flacons en verre (type I) de 20 mL à usage unique avec bouchon en caoutchouc (butyle, siliconé), joint en aluminium et capsule amovible en polypropylène.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution d'efgartigimod alfa diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être administrée à l'aide de poches de perfusion en polyéthylène (PE), en chlorure de polyvinyle (PVC), en éthylène-acétate de vinyle (EVA) et en copolymère éthylène-propylène (poches en polyoléfinés), des lignes de perfusion en PE, PVC et polyuréthane-polypropylène, avec des filtres en polyuréthane (PUR) ou en PVC munis d'une membrane du filtre en polyéthersulfone (PES) ou en polyfluorure de vinylidène (PVDF).

En utilisant les formules du tableau ci-dessous, effectuer les calculs suivants :

- La dose de Vyvgart requise en fonction du poids corporel du patient à la dose recommandée de 10 mg/kg. Pour les patients pesant plus de 120 kg, utiliser un poids corporel de 120 kg pour calculer la dose. La dose totale maximale par perfusion est de 1 200 mg. Chaque flacon contient 400 mg d'efgartigimod alfa à une concentration de 20 mg/mL.
- Le nombre de flacons nécessaires.
- Le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume total du médicament dilué est de 125 mL.

Tableau 4. Formules

Étape 1 – Calculer la dose (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{poids (kg)}$
Étape 2 – Calculer le volume de solution à diluer (mL)	$\text{dose (mg)} \div 20 \text{ mg/mL}$
Étape 3 – Calculer le nombre de flacons	$\text{volume de solution à diluer (mL)} \div 20 \text{ mL}$
Étape 4 – Calculer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (mL)	$125 \text{ mL} - \text{volume de solution à diluer (mL)}$

Dilution

- Vérifier à l'œil nu que le contenu du flacon est limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, et dépourvu de particules. Si des particules sont visibles et/ou si le liquide contenu dans le flacon a changé de couleur, ne pas utiliser le flacon. Ne pas agiter les flacons.
- Respecter les règles d'asepsie tout au long de la préparation de la solution diluée :
 - Prélever délicatement la quantité requise de Vyvgart dans autant de flacons que nécessaire à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles (voir Tableau 4). Jeter tout liquide non utilisé des flacons.
 - Transférer la dose calculée du produit dans une poche de perfusion.
 - Diluer le produit prélevé en ajoutant la quantité calculée de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à obtenir un volume total de 125 mL.
 - Retourner délicatement la poche de perfusion contenant le produit dilué **sans l'agiter** afin de garantir le mélange complet du produit et du diluant.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1674/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyvgart 1 000 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 000 mg d'efgartigimod alfa dans 5,6 mL (180 mg/mL).

L'efgartigimod alfa est un fragment Fc dérivé d'une immunoglobuline G1 (IgG1) recombinante humaine issu de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Jaunâtre, limpide à opalescent, pH 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vyvgart est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires. Le premier cycle de traitement et la première injection du deuxième cycle de traitement doivent être administrés par ou sous la supervision d'un professionnel de santé. La suite du traitement doit être administrée par un professionnel de santé ou peut être administrée à domicile par le patient lui-même ou un aidant après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée.

Posologie

La dose recommandée est de 1 000 mg à administrer par voie sous-cutanée par cycles d'une injection hebdomadaire pendant 4 semaines. Les cycles de traitement suivants doivent être administrés en fonction de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1).

Durant le programme de développement clinique, le délai le plus court pour démarrer un nouveau cycle de traitement était de 7 semaines après la première perfusion du cycle précédent. La sécurité de l'instauration d'un nouveau cycle moins de 7 semaines après le début du cycle de traitement précédent n'a pas été établie.

Pour les patients recevant actuellement l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse, la solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative. Il est recommandé de passer d'une formulation à l'autre au début d'un nouveau cycle de traitement. On ne dispose d'aucune donnée concernant la sécurité et l'efficacité chez les patients changeant de formulation au cours d'un même cycle de traitement.

Dose oubliée

Si une injection programmée n'est pas possible, le traitement peut être administré jusqu'à 3 jours avant ou après la date programmée. Le schéma d'administration initial doit ensuite être repris jusqu'à la fin du cycle de traitement. Si l'administration d'une dose doit être repoussée de plus de 3 jours, cette dose ne doit pas être administrée afin de respecter un intervalle d'au moins 3 jours entre deux doses consécutives.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod alfa dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré par injection sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Après avoir sorti le flacon du réfrigérateur, attendre au moins 15 minutes avant d'effectuer l'injection afin de permettre à la solution de revenir à la température ambiante. Utiliser une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de la solution de médicament. Ne pas agiter le flacon.

La solution injectable peut être administrée à l'aide d'une seringue en polypropylène, d'aiguilles de transfert en acier inoxydable et d'un set de perfusion à ailettes en polychlorure de vinyle, avec un volume d'amorçage maximal de 0,4 mL.

- Prélever la totalité de la solution d'efgartigimod alfa dans le flacon à l'aide d'une aiguille de transfert.
- Remplacer l'aiguille sur la seringue par le set de perfusion à ailettes.
- Avant administration, le volume dans la seringue doit être ajusté à 5,6 mL.

Lors de l'administration du premier cycle de traitement et de la première injection du deuxième cycle de traitement par efgartigimod alfa, un traitement approprié pour les réactions liées à l'injection et pour les réactions d'hypersensibilité doit être facilement disponible (voir rubrique 4.4). Les sites d'injection recommandés (au niveau de l'abdomen) doivent être alternés et les injections ne doivent jamais être effectuées dans des grains de beauté, des cicatrices ou des zones où la peau est sensible,

contusionnée, rouge ou dure. Le volume de 5,6 mL doit être injecté en 30 à 90 secondes. L'injection peut être plus lente si le patient ressent une gêne.

La première auto-injection doit toujours être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients ou leurs aidants pourront injecter le médicament à domicile si le professionnel de santé le considère approprié. Les patients ou leurs aidants doivent être informés que Vyvgart doit être injecté conformément aux instructions fournies dans la notice.

Des instructions détaillées sur l'administration du médicament sont données dans les instructions d'utilisation de la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Patients atteints de myasthénie de classe V selon la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Le traitement par efgartigimod alfa n'a pas été étudié chez les patients atteints de myasthénie de classe V selon la MGFA (à savoir la crise myasthénique), définie comme nécessitant une intubation avec ou sans ventilation mécanique, sauf dans le cadre de soins postopératoires de routine.

La séquence d'instauration du traitement entre les thérapies établies pour la crise myasthénique et l'efgartigimod alfa, ainsi que leurs interactions potentielles, doivent être prises en compte (voir rubrique 4.5).

Infections

La réduction transitoire des taux d'IgG provoquée par l'efgartigimod alfa peut augmenter le risque d'infections (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les infections les plus fréquemment observées lors des études cliniques étaient les infections des voies aériennes supérieures et les infections des voies urinaires (voir rubrique 4.8). L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'infections durant le traitement par Vyvgart doit être surveillée chez les patients. Chez les patients présentant une infection active, le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt du traitement par efgartigimod alfa doit être pris en compte tant que l'infection n'est pas guérie. En cas d'infection grave, il convient d'attendre que l'infection soit guérie avant de reprendre le traitement par efgartigimod alfa.

Réactions liées à l'injection et réactions d'hypersensibilité

Des réactions à l'injection telles qu'un rash ou un prurit ont été rapportées lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné un arrêt définitif du traitement. Des cas de réaction anaphylactique ont été rapportés avec l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse après la mise sur le marché. Le premier cycle de traitement et la première injection du deuxième cycle de traitement doivent être administrés sous la supervision d'un professionnel de santé. L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'une réaction à l'injection doit être surveillée chez les patients au cours des 30 minutes qui suivent l'administration. En cas de réaction et selon l'intensité de la réaction, il convient de mettre en place les mesures de soutien appropriées. Les injections suivantes peuvent être administrées avec prudence en fonction de l'évaluation clinique.

En cas de suspicion d'une réaction anaphylactique, l'administration de Vyvgart doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les patients

doivent être informés des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Il doit aussi leur être indiqué de contacter immédiatement leur professionnel de santé en cas d'apparition de ces réactions.

Immunisation

L'immunisation par des vaccins au cours d'un traitement par efgartigimod alfa n'a fait l'objet d'aucune étude. La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués et la réponse à l'immunisation par ces vaccins sont inconnues. Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est déconseillée chez les patients sous traitement. Concernant tous les autres vaccins, ils doivent être administrés au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement et 4 semaines avant le début du cycle suivant.

Immunogénicité

Lors de l'étude contrôlée versus traitement actif, ARGX-113-2001, des anticorps préexistants se liant à l'efgartigimod alfa ont été détectés chez 12 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée sur 110 (11 %). Des anticorps anti-efgartigimod alfa ont été détectés chez 19 patients sur 55 (35 %) chez les patients traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée par rapport à 11 patients sur 55 (20 %) chez ceux traités par la formulation intraveineuse. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 2 patients (4 %) traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et chez 2 patients (4 %) traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse.

L'impact des anticorps anti-efgartigimod alfa sur l'efficacité ou la sécurité clinique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ne peut être évalué en raison de la faible incidence des anticorps neutralisants.

Traitements immunosuppresseurs et anticholinestérasiques

En cas de diminution ou d'interruption d'un traitement par immunosuppresseurs non stéroïdiens, corticoïdes et anticholinestérasiques, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler tout signe d'exacerbation de la maladie.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'efgartigimod alfa peut diminuer les concentrations de composés se liant au récepteur néonatal Fc (FcRn) humain, à savoir les immunoglobulines, les anticorps monoclonaux ou les dérivés d'anticorps contenant le domaine Fc humain de la sous-classe des IgG. Dans la mesure du possible, il est recommandé de reporter l'initiation d'un traitement par ces produits jusqu'à 2 semaines après la dernière dose d'un cycle de traitement par Vyvgart. Par mesure de précaution, les patients recevant Vyvgart alors qu'ils sont sous traitement avec ces produits seront étroitement surveillés, afin d'évaluer si la réponse à ces produits en termes d'efficacité est celle attendue.

L'échange plasmatique, l'immunoabsorption et la plasmaphérèse peuvent réduire les taux circulants d'efgartigimod alfa.

L'interaction potentielle avec les vaccins a été étudiée dans le cadre d'un modèle non clinique utilisant l'hémocyanine de patelle (KLH) comme antigène. L'administration hebdomadaire de 100 mg/kg chez

le singe n'a pas eu d'impact sur la réponse immunitaire à l'immunisation par KLH. Néanmoins, tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant le début d'un cycle de traitement et au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués n'est pas recommandée chez les patients sous traitement (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'efgartigimod alfa pendant la grossesse. Les anticorps, y compris les anticorps monoclonaux thérapeutiques, sont connus pour être activement transportés à travers le placenta (après 30 semaines de grossesse) en se liant au FcRn.

L'efgartigimod alfa peut être transmis de la mère au fœtus en développement. Étant donné que l'efgartigimod alfa est susceptible de faire baisser les taux d'anticorps maternels et d'inhiber le passage des anticorps maternels au fœtus, une réduction de la protection passive du nouveau-né est envisagée. Par conséquent, l'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués aux nourrissons exposés *in utero* à l'efgartigimod alfa devra être évaluée au regard du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

Le traitement par Vyvgart chez les femmes enceintes ne doit être envisagé que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant la présence de l'efgartigimod alfa dans le lait maternel, ni concernant ses effets sur l'enfant allaité ou sur la lactation. Aucune étude chez l'animal portant sur le passage de l'efgartigimod alfa dans le lait n'a été réalisée ; par conséquent, une excrétion dans le lait maternel ne peut être exclue. On sait que des IgG maternelles se retrouvent dans le lait maternel. Le traitement par efgartigimod alfa chez les femmes allaitantes ne doit être envisagé que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de l'efgartigimod alfa sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont montré aucun impact de l'efgartigimod alfa sur les paramètres de fertilité chez les mâles et les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vyvgart n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les réactions au site d'injection (33 %), les infections des voies aériennes supérieures (10,7 %) et les infections des voies urinaires (9,5 %).

Le profil de sécurité global de Vyvgart par voie sous-cutanée était cohérent avec le profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés lors d'études cliniques et à partir de signalements après la mise sur le marché. Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par terme préféré. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^a	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Réactions au site d'injection ^{b, c}	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions*	Céphalées liées à une intervention ^d	Fréquent

* Voir le paragraphe « Description d'effets indésirables spécifiques »

^a Issus de signalements spontanés après la mise sur le marché lors d'une administration par voie intraveineuse

^b Administration par voie sous-cutanée uniquement

^c (Par exemple, rash au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, douleur au site d'injection)

^d Administration par voie intraveineuse uniquement

Description d'effets indésirables spécifiques

Réactions au site d'injection

Dans l'ensemble de données regroupées issues de deux études cliniques portant sur l'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée (n = 168), toutes les réactions au site d'injection ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt définitif du traitement. 44,0 % (n = 74) des patients ont présenté une réaction au site d'injection. Les réactions au site d'injection sont apparues dans les 24 heures suivant l'administration chez 78,4 % (58/74) des patients et ont disparu sans aucun traitement chez 85,1 % (63/74) des patients. L'incidence des réactions au site d'injection était la plus élevée pendant le premier cycle de traitement, chez 36,3 % (61/168) des patients au cours du premier cycle de traitement, puis elle a diminué à 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) et 12,5 % (10/80) des patients pour les deuxième, troisième et quatrième cycles de traitement.

Infections

Au cours de l'étude contrôlée versus placebo ARGX-113-1704 portant sur l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les infections, dont les infections des voies aériennes supérieures (10,7 % [n = 9] des patients traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo) et les infections des voies urinaires (9,5 % [n = 8] des patients traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo). Ces infections présentaient une gravité légère à modérée chez les patients ayant reçu l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse (\leq grade 2 selon les critères CTCAE). Dans l'ensemble, des infections liées au traitement ont été signalées chez 46,4 % (n = 39) des patients traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse et chez 37,3 % (n = 31) des patients traités par placebo. Le délai médian entre l'initiation du traitement et l'apparition des infections était de 6 semaines.

L'incidence des infections n'a pas augmenté lors des cycles de traitement suivants. Moins de 2 % des patients ont arrêté ou interrompu temporairement le traitement en raison d'une infection.

Céphalées liées à une intervention

Des céphalées liées à une intervention ont été rapportées chez 4,8 % des patients traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse et chez 1,2 % des patients traités par placebo. Des céphalées liées à une intervention ont été signalées lorsqu'il a été estimé que des céphalées étaient chronologiquement liées à la perfusion intraveineuse d'efgartigimod alfa. Les céphalées étaient légères à modérées dans l'ensemble, à l'exception d'un événement qui a été signalé comme sévère (grade 3).

Tous les autres effets indésirables étaient légers ou modérés, à l'exception d'un cas de myalgie (grade 3).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le [système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de signes et symptômes spécifiques connus de surdosage avec l'efgartigimod alfa. En cas de surdosage, les effets indésirables qui peuvent apparaître ne devraient pas être différents de ceux qui peuvent être observés à la dose recommandée. La survenue d'effets indésirables doit être surveillée et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec l'efgartigimod alfa.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA58

Mécanisme d'action

L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps IgG1 humain conçu pour renforcer l'affinité avec le récepteur néonatal Fc (FcRn). L'efgartigimod alfa se lie au FcRn, ce qui entraîne une diminution des taux d'IgG circulantes, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes. L'efgartigimod alfa n'a pas d'impact sur les taux des autres immunoglobulines (IgA, IgD, IgE ou IgM), ni sur les taux d'albumine.

Les auto-anticorps IgG sont la cause sous-jacente de la pathogenèse de la myasthénie auto-immune. Ils affectent la transmission neuromusculaire en se liant aux récepteurs de l'acétylcholine (RACH), aux récepteurs tyrosine kinase spécifiques du muscle (MuSK) ou à la protéine 4 des récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LRP4).

Effets pharmacodynamiques

Formulation intraveineuse

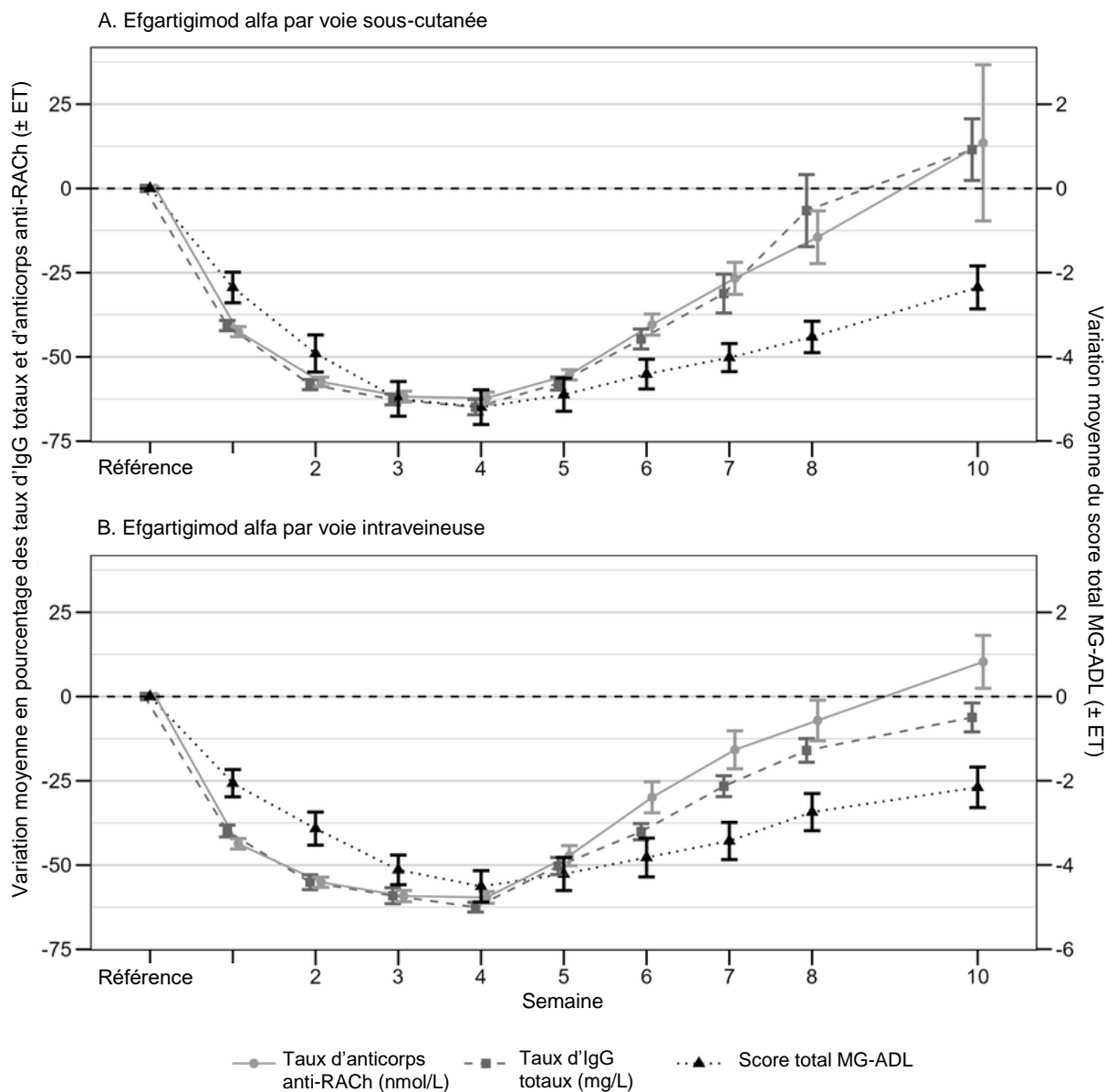
Lors de l'étude en double aveugle contrôlée versus placebo ARGX-113-1704, menée chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, l'efgartigimod alfa à une dose de 10 mg/kg administrée une fois par semaine pendant 4 semaines a fait baisser les taux sériques d'IgG ainsi que les taux d'auto-anticorps anti-RACH (anticorps anti-RACH). La diminution moyenne maximale en

pourcentage des taux d'IgG totaux par rapport aux valeurs de référence était de 61 % une semaine après la dernière perfusion du cycle de traitement initial et le retour aux taux de référence a été atteint 9 semaines après la dernière perfusion. Des effets similaires ont également été observés pour tous les sous-types d'IgG. La diminution des taux d'anticorps anti-RAC_h a présenté une évolution similaire, avec une diminution moyenne maximale en pourcentage de 58 % une semaine après la dernière perfusion et un retour aux taux de référence 7 semaines après la dernière perfusion. Des modifications similaires ont été observées au cours du deuxième cycle de l'étude.

Formulation sous-cutanée

Les diminutions des taux d'anticorps anti-RAC_h ont présenté une évolution comparable aux taux d'IgG totaux et elles étaient similaires entre les groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Des diminutions moyennes maximales en pourcentage des taux d'anticorps anti-RAC_h de 62,2 % et 59,6 % ont été observées une semaine après la dernière administration dans les groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, respectivement. Dans les deux groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, les diminutions des taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RAC_h ont été associées à une réponse clinique mesurée par la variation du score total MG-ADL par rapport aux valeurs de référence (voir figure 1).

Figure 1. Relation entre les taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RACH et le score total MG-ADL dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH traitée par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée (1A) et par efgartigimod alfa par voie intraveineuse (1B) (étude ARGX-113-2001)



Efficacité et sécurité cliniques

Formulation intraveineuse

L'efficacité de l'efgartigimod alfa dans le traitement des adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée a été évaluée dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo de 26 semaines (ARGX-113-1704).

Dans cet étude, les patients devaient remplir les critères principaux suivants lors de la sélection :

- score MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) de classe II, III ou IV ;
- patients testés positifs ou négatifs aux tests sérologiques détectant les anticorps anti-RACH ;
- score total MG-ADL (score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne) ≥ 5 ;

- traitement de la myasthénie auto-immune à doses stables, notamment par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), par corticoïdes ou par traitement immunosuppresseur non stéroïdien, seul ou en association [les immunosuppresseurs non stéroïdiens incluaient, entre autres, l'azathioprine, le méthotrexate, la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide] avant l'inclusion ;
- taux d'IgG d'au moins 6 g/L.

Ont été exclus des études les patients présentant une myasthénie auto-immune généralisée avec un score MGFA de classe V ; les patients présentant une absence documentée de réponse clinique au traitement par échange plasmatique ; les patients traités par échange plasmatique, par administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines normales un mois et par anticorps monoclonaux six mois avant l'initiation du traitement ; ainsi que les patients présentant une infection active (aiguë ou chronique) par le virus de l'hépatite B, une séropositivité au virus de l'hépatite C et un diagnostic de SIDA.

Au total, 167 patients ont été inclus dans l'étude et ont été randomisés pour recevoir soit l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse (n = 84), soit le placebo (n = 83). Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes de traitement de l'étude, notamment l'âge médian au moment du diagnostic [45 (19 à 81) ans], le sexe [la plupart des patients étaient des femmes ; 75 % (efgartigimod alfa) contre 66 % (placebo)], l'origine ethnique [la plupart des patients étaient de type caucasien ; 84,4 %] et le délai médian depuis le diagnostic [8,2 ans (efgartigimod alfa) et 6,9 ans (placebo)].

La majorité des patients (77 % dans chaque groupe de traitement) ont été testés positifs aux anticorps anti-RACH et 23 % des patients ont été testés négatifs aux anticorps anti-RACH.

Au cours de l'étude, plus de 80 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, plus de 70 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des corticoïdes, et environ 60 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, à des doses stables. Lors de l'entrée dans l'étude, environ 30 % des patients de chaque groupe de traitement n'avaient jamais été traités par des immunosuppresseurs non stéroïdiens.

Le score total des activités de la vie quotidienne (MG-ADL) médian était de 9,0 dans les deux groupes de traitement, et le score total QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) médian était de 17 et 16 dans les groupes efgartigimod alfa et placebo, respectivement.

Les patients ont été traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse à une dose de 10 mg/kg administrée une fois par semaine pendant 4 semaines et ont reçu 3 cycles de traitement au maximum.

L'efficacité de l'efgartigimod alfa a été évaluée à l'aide de l'échelle mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (score MG-ADL, Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living). Le score total est compris entre 0 et 24, les scores les plus élevés correspondant à une plus grande atteinte. Dans cette étude, un patient était qualifié de répondeur au score MG-ADL s'il présentait une diminution ≥ 2 points du score total MG-ADL par rapport à la valeur de référence du cycle de traitement, pendant au moins 4 semaines consécutives, la première diminution intervenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion du cycle.

L'efficacité de l'efgartigimod alfa a également été mesurée à l'aide du score QMG total, un système d'évaluation de la faiblesse musculaire sur une échelle allant de 0 à 39, où les valeurs élevées correspondent à une atteinte sévère. Dans cette étude, un patient était qualifié de répondeur au score QMG s'il présentait une diminution ≥ 3 points du score QMG total par rapport à la valeur de référence du cycle de traitement, pendant au moins 4 semaines consécutives, la première diminution intervenant au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion du cycle.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la comparaison du pourcentage de répondeurs au score MG-ADL au cours du premier cycle de traitement (C1) entre les groupes traités de la population séropositive aux anticorps anti-RACH.

Un critère d'évaluation secondaire était la comparaison du pourcentage de répondeurs au score QMG pendant le premier cycle de traitement (C1) entre les deux groupes de traitement chez les patients séropositifs aux anticorps anti-RACH.

Tableau 2. Répondeurs aux scores MG-ADL et QMG pendant le cycle 1 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valeur p	Différence Efgartigimod alfa- placebo (IC à 95 %)
Score MG-ADL	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1 ; 54,0)
Score QMG	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5 ; 63,5)

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; MG-ADL = score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis ; ITT modifiée = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients pour lesquels l'observation a été rapportée ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse ; IC = intervalle de confiance. Régression logistique stratifiée en fonction du statut pour les anticorps anti-RACH (le cas échéant), la nationalité japonaise/non japonaise et le protocole de référence, avec le score MG-ADL de référence comme covariable/le score QMG comme covariable. Valeur p bilatérale exacte.

Les analyses montrent qu'au cours du deuxième cycle de traitement, les taux de répondeurs au score MG-ADL ont été similaires à ceux du premier cycle de traitement (voir Tableau 3).

Tableau 3. Répondeurs aux scores MG-ADL et QMG pendant le cycle 2 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

	Population	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
Score MG-ADL	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
Score QMG	Séropositifs aux anticorps anti-RACH	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; MG-ADL = score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis ; ITT modifiée = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients pour lesquels l'observation a été rapportée ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse.

D'après les données exploratoires, un début de réponse a été observé dans les 2 semaines suivant la première perfusion chez 37 patients (84 %) traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse sur 44 parmi les répondeurs au score MG-ADL séropositifs aux anticorps anti-RACH.

Dans l'étude en double aveugle contrôlée versus placebo (ARGX-113-1704), le délai le plus court possible pour commencer le cycle de traitement suivant était 8 semaines après la première perfusion du premier cycle de traitement. Dans l'ensemble de la population, le délai moyen avant le deuxième cycle de traitement dans le groupe traité par efgartigimod alfa par voie intraveineuse était de 13 semaines (ET : 5,5 semaines) et le délai médian était de 10 semaines (8 à 26 semaines) après la première perfusion du premier cycle de traitement. Dans l'étude d'extension en ouvert en cours, le délai le plus court possible pour commencer les cycles de traitement suivants était de 7 semaines.

Chez les 44 patients qui ont répondu au traitement, la durée de l'amélioration clinique était de 5 semaines chez 5 patients (11 %), de 6 à 7 semaines chez 14 patients (32 %), de 8 à 11 semaines chez 10 patients (23 %) et de 12 semaines ou plus chez 15 patients (34 %).

Formulation sous-cutanée

Une étude randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique sur 10 semaines (ARGX-113-2001) a été menée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée en vue d'évaluer la non-infériorité de l'effet pharmacodynamique de l'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée par rapport à l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques à ceux de l'étude ARGX-113-1704.

Au total, 110 patients ont été randomisés et ont reçu un cycle d'administrations hebdomadaires pendant 4 semaines, soit d'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée à une dose de 1 000 mg (n = 55), soit d'efgartigimod alfa par voie intraveineuse à une dose de 10 mg/kg (n = 55). La majorité des patients étaient positifs aux anticorps anti-RACH : 45 patients (82 %) dans le groupe efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et 46 patients (84 %) dans le groupe efgartigimod alfa par voie intraveineuse. Avant la sélection, tous les patients recevaient un traitement de la myasthénie auto-immune à des doses stables, notamment par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, par corticoïdes ou par traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, en association ou en monothérapie.

Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les groupes de traitement.

Au cours de l'étude, plus de 80 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, plus de 60 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des corticoïdes, et environ 40 % des patients de chaque groupe de traitement ont reçu des traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, à des doses stables. Lors de l'inclusion dans l'étude, environ 56 % des patients de chaque groupe de traitement n'avaient jamais été traités par des immunosuppresseurs non stéroïdiens.

Le critère d'évaluation principal était la comparaison de la diminution en pourcentage des taux d'IgG totaux entre l'inclusion et le jour 29 entre les groupes de traitement dans l'ensemble de la population. Les résultats dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH montrent la non-infériorité de l'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée par rapport à l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse (voir tableau 4).

Tableau 4. Analyse ANCOVA de la variation en pourcentage des taux d'IgG totaux entre l'inclusion et le jour 29 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

Efgartigimod alfa SC			Efgartigimod alfa IV			Différence Efgartigimod alfa SC- Efgartigimod alfa IV		
N	Moyenne MC	IC à 95 %	N	Moyenne MC	IC à 95 %	Différence de la moyenne MC	IC à 95 %	Valeur p
41	-66,9	-69,78 ; 64,02	43	-62,4	-65,22 ; 59,59	-4,5	-8,53 ; 0,46	< 0,0001

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; ANCOVA = analyse de la covariance ; IC = intervalle de confiance ; SC = par voie sous-cutanée ; IV = par voie intraveineuse ; MC = moindres carrés ; ITT modifiée = ensemble d'analyse en intention de traiter modifiée ; N = nombre de patients par groupe qui ont été inclus dans l'analyse ANCOVA.

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient les comparaisons du pourcentage de répondeurs aux scores MG-ADL et QMG, tels que définis dans l'étude ARGX-113-1704, entre les deux groupes de traitement. Les résultats dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Répondeurs aux scores MG-ADL et QMG au jour 29 dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH (ensemble d'analyse en ITT modifiée)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	Efgartigimod alfa IV n/N (%)	Différence Efgartigimod alfa SC- Efgartigimod alfa IV (IC à 95 %)
Score MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 ; 17,9)
Score QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 ; 35,4)

Anticorps anti-RACH = anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; MG-ADL = score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne ; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis ; SC = par voie sous-cutanée ; IV = par voie intraveineuse ; ITT modifiée = intention de traiter modifiée ; n = nombre de patients pour lesquels l'observation a été rapportée ; N = nombre de patients dans l'ensemble d'analyse ; IC = intervalle de confiance.

D'après les données exploratoires, un début de réponse a été observé dans les 2 semaines suivant la première administration chez 28 patients (88 %) traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée sur 32 et chez 27 patients (82 %) traités par efgartigimod alfa par voie intraveineuse sur 33 parmi les répondeurs au score MG-ADL séropositifs aux anticorps anti-RACH.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vyvgart dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population, la biodisponibilité estimée de l'efgartigimod alfa 1 000 mg par voie sous-cutanée est de 77 %.

La C_{\min} moyenne après 4 administrations hebdomadaires d'efgartigimod alfa 1 000 mg par voie sous-cutanée et d'efgartigimod alfa à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse était de 22,0 µg/mL (CV de 37 %) et de 14,9 µg/mL (CV de 43 %), respectivement. Les ASC_{0-168h} de l'efgartigimod alfa après administration d'un cycle de traitement à une dose de 1 000 mg par voie sous-cutanée et à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse étaient comparables.

Distribution

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population chez des sujets sains et des patients, le volume de distribution est de 18 litres.

Biotransformation

L'efgartigimod alfa devrait être dégradé par des enzymes protéolytiques en petits peptides et en acides aminés.

Élimination

La demi-vie terminale est de 80 à 120 heures (3 à 5 jours). D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population, la clairance est de 0,128 litre/heure. La masse moléculaire de l'efgartigimod alfa est d'environ 54 kDa, ce qui correspond à la valeur limite de filtration rénale des molécules.

Linéarité/non-linéarité

Le profil pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa est linéaire, indépendamment de la dose ou du temps, avec une accumulation minimale.

Populations particulières

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel

La pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa n'a pas été affectée par l'âge (19 à 84 ans), le sexe, l'origine ethnique, ni le poids corporel.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'effet du marqueur de la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe], en tant que covariable dans une analyse pharmacocinétique de population, a montré une diminution de la clairance, entraînant une augmentation limitée de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m²). Aucune adaptation posologique spécifique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Les données disponibles concernant l'impact d'une insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) et d'une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'efgartigimod alfa sont insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

L'effet des marqueurs de la fonction hépatique comme covariables dans une analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré d'impact sur la pharmacocinétique de l'efgartigimod alfa.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie après administrations répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études portant sur la reproduction chez le rat et le lapin, l'administration intraveineuse d'efgartigimod alfa n'a pas entraîné d'effets indésirables sur la fertilité et la grossesse et aucun effet tératogène n'a été observé jusqu'à des doses correspondant à 11 fois (rats) et 56 fois (lapins) l'exposition à une dose de 10 mg/kg chez l'homme basé sur l'ASC.

Cancérogénicité et génotoxicité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène et génotoxique de l'efgartigimod alfa.

La hyaluronidase est présente dans la plupart des tissus du corps humain. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée portant sur la hyaluronidase humaine recombinante n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, notamment en ce qui concerne les critères d'évaluation pharmacologiques de sécurité. Les études de toxicologie portant sur les fonctions de reproduction effectuées avec la hyaluronidase humaine recombinante ont révélé une toxicité embryofœtale chez la souris à une forte exposition systémique, mais elles n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes potentiels.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-méthionine
Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois

Si nécessaire, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 3 jours au maximum. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. S'ils ont été conservés à température ambiante, puis remis au réfrigérateur, la durée totale combinée sans réfrigération ne doit pas dépasser 3 jours.

Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de préparation de la seringue n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5,6 mL de solution dans un flacon en verre de type I de 6 mL avec bouchon en caoutchouc, joint en aluminium et capsule amovible en polypropylène.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Vyvgart est fourni sous la forme d'une solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique. Il n'est pas nécessaire de diluer le médicament.

Vérifier à l'œil nu que le contenu du flacon est une solution de couleur jaunâtre, limpide à opalescente, et dépourvue de particules. Si des particules sont visibles, ne pas utiliser le flacon.

Après avoir sorti le flacon du réfrigérateur, attendre au moins 15 minutes avant d'effectuer l'injection afin de permettre à la solution de revenir à température ambiante (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1674/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 août 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Royaume-Uni

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Avenue 6
Singapour 637377

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leyde
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyvgart 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion
efgartigimod alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

400 mg/20 mL
Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg d'efgartigimod alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate monosodique monohydraté ; phosphate disodique anhydre ; chlorure de sodium ; chlorhydrate d'arginine ; polysorbate 80 ; eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Perfusion intraveineuse après dilution.
Ne pas secouer.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1674/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vyvgart 20 mg/mL concentré stérile
efgartigimod alfa
Perfusion intraveineuse après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg/20 mL

6. AUTRE

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Ne pas secouer.

À conserver dans l'emballage d'origine.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vyvgart 1 000 mg solution injectable
efgartigimod alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 1 000 mg/5,6 mL d'efgartigimod alfa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : hyaluronidase humaine recombinante ; L-histidine ; chlorhydrate de L-histidine monohydraté ; L-méthionine ; polysorbate 20 ; chlorure de sodium ; saccharose ; eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Ne pas secouer.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1674/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

vyvgart 1000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vyvgart 1 000 mg injection
efgartigimod alfa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5,6 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vyvgart 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion efgartigimod alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vyvgart et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vyvgart
3. Comment utiliser Vyvgart
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vyvgart
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vyvgart et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vyvgart

Vyvgart contient la substance active efgartigimod alfa. L'efgartigimod alfa se lie à une protéine de l'organisme appelée récepteur néonatal Fc et le bloque. En bloquant ce récepteur néonatal Fc, l'efgartigimod alfa diminue le taux d'auto-anticorps IgG, des protéines du système immunitaire qui attaquent par erreur l'organisme d'une personne.

Dans quels cas Vyvgart est-il utilisé

Vyvgart est utilisé en association au traitement standard pour traiter les adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée, une maladie auto-immune qui provoque une faiblesse des muscles. La myasthénie auto-immune généralisée peut toucher plusieurs groupes de muscles dans tout le corps. Cette maladie peut également entraîner un essoufflement, une fatigue extrême et des difficultés à avaler.

Chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, les auto-anticorps IgG attaquent et endommagent des protéines présentes sur les nerfs appelées récepteurs de l'acétylcholine. Ces dommages font que les nerfs ne sont pas en mesure de faire se contracter les muscles normalement, ce qui entraîne une faiblesse musculaire et des difficultés à bouger. En se liant à la protéine du récepteur néonatal Fc et en réduisant les taux d'auto-anticorps, Vyvgart peut améliorer la capacité des muscles à se contracter et réduire les symptômes de la maladie ainsi que leur impact sur les activités quotidiennes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vyvgart

N'utilisez jamais Vyvgart

- si vous êtes allergique à l'efgartigimod alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Vyvgart.

Patients atteints de myasthénie de classe V selon la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Votre médecin ne vous prescrira peut-être pas ce médicament si vous êtes sous ventilation assistée en raison d'une faiblesse musculaire due à la myasthénie auto-immune généralisée (crise myasthénique).

Infections

Le traitement par Vyvgart peut réduire votre résistance naturelle aux infections. Par conséquent, avant de commencer à prendre Vyvgart, informez votre médecin si vous avez une infection.

Réactions à la perfusion et réactions allergiques

Vyvgart contient une protéine qui peut provoquer des réactions telles qu'une éruption cutanée ou des démangeaisons chez certaines personnes. Vyvgart peut provoquer une réaction anaphylactique (une réaction allergique grave). Si vous présentez des signes allergiques comme un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêchent d'avaler ou de respirer correctement, un essoufflement, une sensation de perte de connaissance ou une éruption cutanée pendant ou après la perfusion, informez-en immédiatement votre médecin.

Les signes de réaction à la perfusion ou de réaction allergique seront surveillés pendant le traitement et dans l'heure suivant le traitement.

Immunisations (vaccinations)

Veuillez informer votre médecin si vous avez reçu un vaccin au cours des 4 dernières semaines, ou si vous prévoyez de vous faire vacciner dans un avenir proche.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Vyvgart dans cette population n'ont pas été établies.

Sujets âgés

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre pour le traitement des patients âgés de plus de 65 ans.

Autres médicaments et Vyvgart

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vyvgart ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vyvgart contient du sodium

Ce médicament contient 67,2 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/de table) dans chaque flacon. Cela équivaut à 3,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Vyvgart

Le traitement sera administré par votre médecin ou un autre professionnel de santé. Votre professionnel de santé commencera par diluer le médicament. Ensuite, la solution diluée contenue dans une poche de perfusion vous sera administrée à l'aide d'un cathéter directement dans une de vos veines, en une heure.

Quelle dose de Vyvgart vous sera administrée et à quelle fréquence

La dose que vous recevrez sera calculée en fonction de votre poids corporel et sera administrée par des cycles d'une perfusion par semaine pendant 4 semaines. C'est votre médecin qui déterminera à quel moment démarrer les cycles de traitement suivants. Des instructions destinées au professionnel de santé concernant l'utilisation correcte de ce médicament sont fournies à la fin de ce document.

Si vous avez reçu plus de Vyvgart que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu accidentellement une dose de Vyvgart plus élevée que celle qui vous a été prescrite, veuillez contacter votre médecin pour lui demander conseil.

Si vous avez oublié un rendez-vous d'administration de Vyvgart

Si vous oubliez un rendez-vous, veuillez contacter immédiatement votre médecin pour lui demander conseil et lire la rubrique ci-dessous « Si vous arrêtez d'utiliser Vyvgart ».

Si vous arrêtez d'utiliser Vyvgart

Si vous interrompez ou arrêtez le traitement par Vyvgart, vos symptômes de myasthénie auto-immune généralisée pourraient réapparaître. Veuillez parler à votre médecin avant d'arrêter Vyvgart. Votre médecin discutera avec vous des effets indésirables et des risques possibles. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin discutera avec vous des effets indésirables éventuels et vous expliquera les risques et les bénéfices de Vyvgart avant le traitement.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez :

Des signes d'une réaction allergique grave (réaction anaphylactique) comme un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêchent d'avaler ou de respirer correctement, un essoufflement, une sensation de perte de connaissance ou une éruption cutanée pendant ou après la perfusion.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir ce que sont les effets indésirables présentés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- infections du nez et de la gorge (voies respiratoires supérieures)

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, ce qui peut être le signe d'une infection des voies urinaires
- inflammation des voies respiratoires des poumons (bronchite)
- douleurs musculaires (myalgie)
- maux de tête pendant ou après l'administration de Vyvgart

Fréquence indéterminée

- Réactions allergiques pendant ou après la perfusion :
 - gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêche d'avaler ou de respirer correctement, essoufflement
 - teint pâle, pouls faible et rapide ou sensation de perte de connaissance
 - éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vyvgart

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si des particules sont visibles et/ou si le liquide contenu dans le flacon a changé de couleur.

Après dilution, le médicament doit être utilisé immédiatement et la perfusion (goutte à goutte) doit être terminée dans les 4 heures suivant la dilution. Laisser le médicament dilué atteindre la température ambiante avant de l'administrer. La perfusion doit être terminée dans les 4 heures suivant la sortie du réfrigérateur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyvgart

La substance active est l'efgartigimod alfa.

- Chaque flacon de 20 mL contient 400 mg d'efgartigimod alfa (20 mg/mL).

Les autres composants sont :

- phosphate monosodique monohydraté
- phosphate disodique anhydre
- chlorure de sodium
- chlorhydrate d'arginine
- polysorbate 80
- eau pour préparations injectables

Comment se présente Vyvgart et contenu de l'emballage extérieur

Vyvgart se présente sous la forme d'un concentré stérile pour perfusion intraveineuse (IV) (20 mL dans un flacon - boîte de 1 flacon).

Vyvgart est un liquide. Il est incolore à jaune pâle, limpide à presque limpide.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

Fabricant

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leyde
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/Eesti

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 9 3969394 / +32 (0) 800 54477
medinfo@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfo@argenx.com

Česká republika

argenx BV
Tel: 800 040 854
medinfocz@argenx.com

Magyarország

argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Danmark

argenx BV
Tlf: 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx BV
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Ελλάδα

argenx BV
Τηλ: 800 000 0068
medinfo@argenx.com

Norge

argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfo@argenx.com

España

argenx BV
Tel: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

France

argenx BV
Tél: +33 (0) 1 88898992
medinfofr@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfo@argenx.com

Hrvatska
argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland/United Kingdom (Northern Ireland)
argenx BV
Tel: 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia
argenx BV
Tel: 800776813
medinfoit@argenx.com

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija
argenx BV
Tel: 80 205 267
medinfolv@argenx.com

Portugal
argenx BV
Tel: 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika
argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland
argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige
argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Mode d'emploi pour les professionnels de la santé manipulant Vyvgart

1. Sous quelle forme Vyvgart se présente-t-il ?

Chaque flacon contient 400 mg d'efgartigimod alfa à une concentration de 20 mg/mL, à diluer dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

2. Avant administration

La reconstitution et la dilution doivent avoir lieu dans le respect des bonnes pratiques, en particulier dans le respect des règles d'asepsie.

Vyvgart doit être préparé en vue d'être administré par un professionnel de santé qualifié appliquant une technique aseptique.

En utilisant les formules du tableau ci-dessous, effectuer les calculs suivants :

- La dose de Vyvgart requise en fonction du poids corporel du patient à la dose recommandée de 10 mg/kg. Pour les patients pesant plus de 120 kg, utiliser un poids corporel de 120 kg pour calculer la dose. La dose totale maximale par perfusion est de 1 200 mg. Chaque flacon contient 400 mg d'efgartigimod alfa à une concentration de 20 mg/mL.
- Le nombre de flacons nécessaires.
- Le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume total du médicament dilué est de 125 mL.

Tableau 1. Formules

Étape 1 – Calculer la dose (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{poids (kg)}$
Étape 2 – Calculer le volume de solution à diluer (mL)	$\text{dose (mg)} \div 20 \text{ mg/mL}$
Étape 3 – Calculer le nombre de flacons	$\text{volume de solution à diluer (mL)} \div 20 \text{ mL}$
Étape 4 – Calculer le volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (mL)	$125 \text{ mL} - \text{volume de solution à diluer (mL)}$

3. Préparation et administration

- Ne pas administrer Vyvgart en injection rapide ou en bolus intraveineux.
- Vyvgart doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

Préparation

- Vérifier à l'œil nu que le contenu du flacon est limpide à légèrement opalescent, incolore à jaune pâle, et dépourvu de particules. Si des particules sont visibles et/ou si le liquide contenu dans le flacon a changé de couleur, jeter le flacon. Ne pas agiter les flacons.
- Respecter les règles d'asepsie tout au long de la préparation de la solution diluée :
 - Prélever délicatement la quantité requise de Vyvgart dans autant de flacons que nécessaire à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles. Jeter tous les flacons partiellement utilisés ou vides.
 - Transférer la dose calculée du produit dans une poche de perfusion.

- Diluer le produit prélevé en ajoutant la quantité calculée de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) jusqu'à obtenir un volume total de 125 mL.
- Retourner délicatement la poche de perfusion contenant le produit dilué **sans l'agiter** afin de garantir le mélange complet du produit et du diluant.
- La solution d'efgartimod alfa diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) peut être administrée à l'aide de poches de perfusion en polyéthylène (PE), en chlorure de polyvinyle (PVC), en éthylène-acétate de vinyle (EVA) et en copolymère éthylène-polypropylène (poches en polyoléfines), des lignes de perfusion en PE, PVC et polyuréthane-polypropylène, avec des filtres en polyuréthane (PUR) ou en PVC munis d'une membrane du filtre en polyéthersulfone (PES) ou en polyfluorure de vinylidène (PVDF).

Administration

- Vyvgart doit être administré par perfusion intraveineuse par un professionnel de santé. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus.
- Inspecter à l'œil nu la solution pour s'assurer de l'absence de particules avant administration.
- Perfuser la totalité des 125 mL de médicament dilué sur 1 heure en utilisant un filtre de 0,2 µm. Administrer la totalité de la solution. Après administration du médicament, rincer la ligne avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- Administrer immédiatement après dilution et terminer la perfusion de la solution diluée dans les 4 heures suivant la dilution.
- La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution n'exclue les risques de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas congeler. Laisser le médicament dilué revenir à la température ambiante avant de l'administrer. La perfusion doit être terminée dans les 4 heures qui suivent sa sortie du réfrigérateur. Le médicament dilué ne doit pas être réchauffé d'aucune autre façon que par l'air ambiant.
- En cas de survenue de réactions liées à la perfusion, la perfusion doit être administrée à un débit plus faible, interrompue ou arrêtée définitivement.
- Ne jamais injecter d'autres médicaments dans les orifices latéraux de perfusion ni les mélanger à Vyvgart.

4. Instructions particulières de manipulation et de stockage

Conserver les flacons au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'au moment de l'utilisation. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Notice : Information du patient

Vyvgart 1 000 mg solution injectable efgartigimod alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vyvgart et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vyvgart
3. Comment utiliser Vyvgart
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vyvgart
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vyvgart et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vyvgart

Vyvgart contient la substance active efgartigimod alfa. L'efgartigimod alfa se lie à une protéine de l'organisme appelée récepteur néonatal Fc et le bloque. En bloquant ce récepteur néonatal Fc, l'efgartigimod alfa diminue le taux d'auto-anticorps de type immunoglobulines G (IgG), des protéines du système immunitaire qui attaquent par erreur l'organisme d'une personne.

Dans quels cas Vyvgart est-il utilisé

Vyvgart est utilisé en association au traitement standard pour traiter les adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée, une maladie auto-immune qui provoque une faiblesse des muscles. La myasthénie auto-immune généralisée peut toucher plusieurs groupes de muscles dans tout le corps. Cette maladie peut également entraîner un essoufflement, une fatigue extrême et des difficultés à avaler.

Chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, les auto-anticorps IgG attaquent et endommagent des protéines présentes sur les nerfs appelées récepteurs de l'acétylcholine. Ces dommages font que les nerfs ne sont pas en mesure de faire se contracter les muscles normalement, ce qui entraîne une faiblesse musculaire et des difficultés à bouger. En se liant à la protéine du récepteur néonatal Fc et en réduisant les taux d'auto-anticorps, Vyvgart peut améliorer la capacité des muscles à se contracter et réduire les symptômes de la maladie ainsi que leur impact sur les activités quotidiennes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vyvgart

N'utilisez jamais Vyvgart

- si vous êtes allergique à l'efgartigimod alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Vyvgart.

Patients atteints de myasthénie de classe V selon la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Votre médecin ne vous prescrira peut-être pas ce médicament si vous êtes sous ventilation assistée en raison d'une faiblesse musculaire due à la myasthénie auto-immune généralisée (crise myasthénique).

Infections

Le traitement par Vyvgart peut réduire votre résistance naturelle aux infections. Par conséquent, avant de commencer à prendre Vyvgart, informez votre médecin si vous avez une infection.

Réactions à l'injection et réactions allergiques

Vyvgart contient une protéine qui peut provoquer des réactions telles qu'une éruption cutanée ou des démangeaisons chez certaines personnes. Vyvgart peut provoquer une réaction anaphylactique (une réaction allergique grave). Si vous présentez des signes allergiques comme un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêchent d'avaler ou de respirer correctement, un essoufflement, une sensation de perte de connaissance ou une éruption cutanée pendant ou après l'injection, informez-en immédiatement votre médecin.

Immunisations (vaccinations)

Veillez informer votre médecin si vous avez reçu un vaccin au cours des 4 dernières semaines, ou si vous prévoyez de vous faire vacciner dans un avenir proche.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Vyvgart dans cette population n'ont pas été établies.

Sujets âgés

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre pour le traitement des patients âgés de plus de 65 ans.

Autres médicaments et Vyvgart

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vyvgart ne devrait pas avoir d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Vyvgart contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Vyvgart

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose de Vyvgart vous sera administrée et à quelle fréquence

La dose recommandée est de 1 000 mg, administrée en cycles d'une injection par semaine pendant 4 semaines. C'est votre médecin qui déterminera à quel moment démarrer les cycles de traitement suivants.

Si vous recevez déjà un traitement par Vyvgart par voie intraveineuse et que vous souhaitez passer à Vyvgart par voie sous-cutanée, vous devriez recevoir l'injection sous-cutanée à la place de votre perfusion intraveineuse au début du cycle de traitement suivant.

Injection de Vyvgart

Vyvgart est administré par injection sous la peau (*par voie sous-cutanée*). Votre médecin et vous-même devrez décider si, après une formation appropriée, vous ou votre aidant pourrez injecter Vyvgart. La première auto-injection devra être réalisée devant votre professionnel de santé. Il est important de ne pas essayer d'injecter Vyvgart avant d'y avoir été formé par un professionnel de santé.

Si vous ou votre aidant injectez Vyvgart, vous ou votre aidant devrez lire attentivement et suivre les instructions d'administration fournies à la fin de cette notice (voir « **Instructions d'utilisation importantes** »). Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez des questions relatives à l'auto-injection.

Si vous avez utilisé plus de Vyvgart que vous n'auriez dû

Vyvgart étant administré à partir d'un flacon à usage unique, il est peu probable que vous en receviez trop. Toutefois, en cas d'inquiétude, veuillez contacter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pour lui demander conseil.

Si vous avez oublié une dose ou un rendez-vous d'administration de Vyvgart

Vérifiez la date de la dose suivante. Il est important d'utiliser Vyvgart exactement de la manière prescrite par votre médecin.

- Si vous avez oublié votre dose et que trois jours ou moins se sont écoulés depuis la date à laquelle vous étiez supposé la prendre, prenez votre dose dès que vous vous en souvenez, puis suivez le calendrier d'administration initial.
- Si vous avez oublié votre dose et que plus de trois jours se sont écoulés, demandez à votre médecin quand prendre la dose suivante.
- Si vous oubliez un rendez-vous, veuillez contacter immédiatement votre médecin pour lui demander conseil.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Vyvgart

Si vous interrompez ou arrêtez le traitement par Vyvgart, vos symptômes de myasthénie auto-immune généralisée pourraient réapparaître. Veuillez parler à votre médecin avant d'arrêter Vyvgart. Votre médecin discutera avec vous des effets indésirables et des risques possibles. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Votre médecin discutera avec vous des effets indésirables éventuels et vous expliquera les risques et les bénéfices de Vyvgart avant le traitement.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez :

Des signes d'une réaction allergique grave (réaction anaphylactique) comme un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêchent d'avaler ou de respirer correctement, un essoufflement, une sensation de perte de connaissance ou une éruption cutanée pendant ou après l'injection.

Si vous n'êtes pas sûr de savoir ce que sont les effets indésirables présentés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- infections du nez et de la gorge (voies respiratoires supérieures)
- réactions au site d'injection, qui peuvent comprendre rougeur, démangeaisons, douleur. Ces réactions au site d'injection sont habituellement d'intensité légère à modérée et surviennent en général au cours de la journée qui suit l'injection

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur ou sensation de brûlure quand vous urinez, ce qui peut être le signe d'une infection des voies urinaires
- inflammation des voies respiratoires des poumons (bronchite)
- douleurs musculaires (myalgie)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques pendant ou après l'injection
 - gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue qui vous empêche d'avaler ou de respirer correctement, essoufflement
 - teint pâle, pouls faible et rapide ou sensation de perte de connaissance
 - éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vyvgart

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Si nécessaire, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 3 jours au maximum. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. La durée totale sans réfrigération et à température ambiante ne doit pas dépasser 3 jours.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Vyvgart

- La substance active est l'efgartigimod alfa. Chaque flacon contient 1 000 mg d'efgartigimod alfa dans 5,6 mL. Chaque mL contient 180 mg d'efgartigimod alfa.
- Les autres composants sont : hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, polysorbate 20, chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Vyvgart contient du sodium ».

Comment se présente Vyvgart et contenu de l'emballage extérieur

Vyvgart est une solution prête à l'emploi, de couleur jaune pâle, limpide à légèrement trouble, fournie sous la forme d'une solution pour injection sous-cutanée.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gand
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien/Eesti

argenx BV
Tél/Tel: +32 (0) 93969394/+32 (0) 800 54477
medinfo@argenx.com

Lietuva

argenx BV
Tel: 8 800 80 052
medinfolt@argenx.com

България

argenx BV
Тел.: 0800 46 273
medinfobg@argenx.com

Luxembourg/Luxemburg

argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfo@argenx.com

Česká republika

argenx BV
Tel: 800 040 854
medinfoc@argenx.com

Magyarország

argenx BV
Tel.: (80) 088 578
medinfohu@argenx.com

Danmark

argenx BV
Tlf: 80 25 41 88
medinfodk@argenx.com

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Ελλάδα

Medison Pharma Greece Single Member Société
anonyme
Τηλ: 800 000 0068
medinfofr@argenx.com

España

argenx BV
Tel: 900 876 188
medinfoes@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0) 188898992
medinfofr@argenx.com

Hrvatska

argenx BV
Tel: 0800 806 524
medinfohr@argenx.com

Ireland/United Kingdom (Northern Ireland)

argenx BV
Tel: 1800 851 868
medinfoie@argenx.com

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

argenx Italia s.r.l
Tel: 800776813
medinfoit@argenx.com

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfofy@argenx.com

Latvija

argenx BV
Tel: 80 205 267
medinfolv@argenx.com

Norge

argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfofo@argenx.com

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska

argenx BV
Tel.: 800 005 155
medinfopl@argenx.com

Portugal

argenx BV
Tel: 800 180 844
medinfopt@argenx.com

România

argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinfofo@argenx.com

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

argenx BV
Tel: 0800 002 646
medinfosk@argenx.com

Suomi/Finland

argenx BV
Puh/Tel: 0800 412838
medinfofi@argenx.com

Sverige

argenx BV
Tel: 020-12 74 56
medinfose@argenx.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Instructions d'utilisation importantes

Vyvgart 1 000 mg solution injectable

efgartigimod alfa

Voie sous-cutanée

Assurez-vous de lire et de comprendre ces instructions d'utilisation avant d'injecter Vyvgart. Si vous ou votre aidant êtes prêt à administrer Vyvgart, vous recevrez une formation sur la manière d'injecter Vyvgart par votre professionnel de santé. Votre professionnel de santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment préparer et injecter correctement Vyvgart avant de l'utiliser pour la première fois. La maîtrise d'une auto-injection sous la supervision d'un professionnel de santé est considérée nécessaire. Il est important de ne pas essayer d'injecter le médicament tant que vous n'avez pas été formé et tant que vous ou votre aidant n'êtes pas sûr que vous compreniez comment utiliser Vyvgart. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre professionnel de santé.

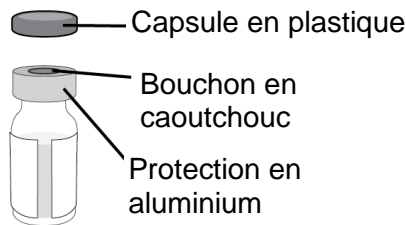

Informations importantes à connaître avant d'injecter Vyvgart par voie sous-cutanée

- **À utiliser uniquement par voie sous-cutanée.**
- Le flacon est à usage unique. **Ne pas** conserver les flacons, même s'ils ne sont pas vides.
- **Ne pas** utiliser un flacon s'il a un aspect trouble inhabituel ou en présence de particules visibles. Le médicament doit être de couleur jaune pâle, limpide à légèrement trouble.
- **Ne pas** secouer le flacon pendant la manipulation.
- **Ne pas** utiliser les flacons endommagés ou dépourvus de capsule protectrice. Signaler et rapporter à la pharmacie les flacons endommagés ou dépourvus de capsule protectrice.

Conservation de Vyvgart


- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- **Ne pas** congeler.
- Si nécessaire, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 3 jours au maximum. Après avoir été conservés à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. Le temps total passé en dehors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 3 jours.
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

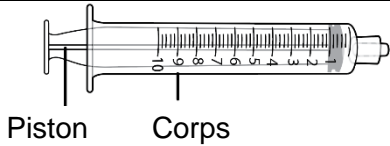
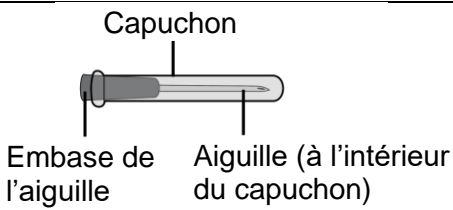
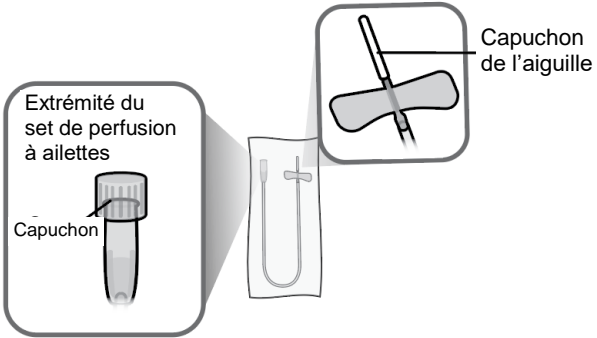


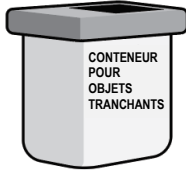
Contenu de l'emballage

1 flacon contenant Vyvgart	 <p>Capsule en plastique</p> <p>Bouchon en caoutchouc</p> <p>Protection en aluminium</p>
Notice et mode d'emploi de Vyvgart	

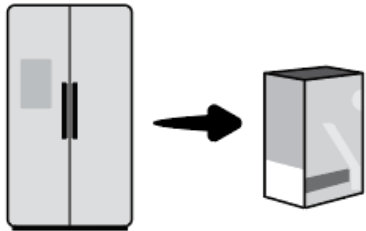
Fournitures supplémentaires non incluses

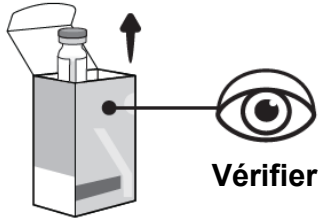
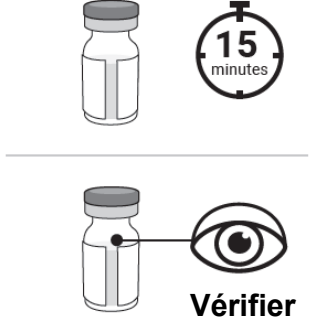


Conserver les fournitures supplémentaires à température ambiante dans un lieu sec

Tampons d'alcool	 <p>Tampon d'alcool</p>
------------------	--

Seringue de 10 mL	
Aiguille de transfert de calibre 18 et de 50 mm de longueur	
Set de perfusion à ailettes de calibre 25, tubulure de 30 cm, volume d'amorçage maximal de 0,4 mL	
Compresse de gaze stérile	
Pansement adhésif	
Conteneur pour objets tranchants	

Préparation des fournitures

<p>Étape 1 Sortir la boîte contenant le flacon du réfrigérateur.</p>	
---	--

<p>Étape 2 Sortir le flacon de la boîte et vérifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • que le flacon n'est pas fissuré ou cassé, que sa capsule protectrice est présente et qu'il ne présente aucun signe de détérioration. • que la date de péremption n'est pas dépassée. <p>Si l'une des conditions ci-dessus n'est pas remplie, ne pas réaliser l'injection et en informer la pharmacie.</p>	
<p>Étape 3 Attendre au moins 15 minutes pour que le flacon se réchauffe naturellement à la température ambiante.</p> <p>Vérifier que le médicament contenu dans le flacon est de couleur légèrement jaune, limpide à légèrement trouble, et qu'il ne contient pas de particules visibles.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas tenter de réchauffer le flacon autrement qu'en le laissant reposer à température ambiante. • Ne pas secouer le flacon. </div>	
<p>Étape 4 Rassembler toutes les fournitures supplémentaires suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tampons d'alcool • 1 seringue de 10 mL • 1 aiguille de transfert de calibre 18 • 1 set de perfusion à ailettes de calibre 25 x 30 cm • 1 compresse de gaze stérile • 1 pansement adhésif • 1 conteneur pour objets tranchants (voir étape 28) 	
<p>Étape 5 5a. Nettoyer la zone de travail.</p> <p>5b. Se laver les mains avec du savon et les sécher soigneusement.</p>	<p>5a)</p>  <p>5b)</p> 

Préparation de la seringue

Étape 6

Retirer la capsule protectrice en plastique du flacon.

La protection en aluminium doit rester en place.

Capuchon



Étape 7

Nettoyer le bouchon en caoutchouc avec un nouveau tampon d'alcool.

Laisser sécher à l'air libre pendant au moins 30 secondes.

Ne pas souffler sur le bouchon en caoutchouc.

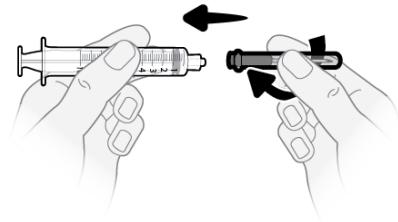


Étape 8

Déballer la seringue et l'aiguille de transfert. Enfoncer l'aiguille de transfert sur la seringue et la tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que l'aiguille soit fermement connectée à la seringue.

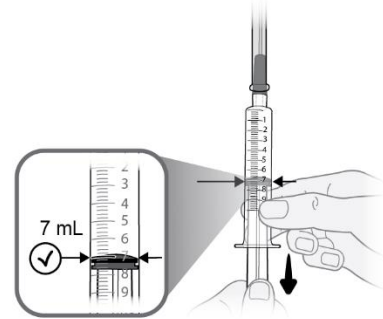
Ne pas toucher l'extrémité de la seringue ni la base de l'aiguille pour éviter les germes et les risques d'infection.

Enfoncer et tourner



Étape 9

Tirer lentement sur le piston et aspirer de l'air dans la seringue jusqu'au repère de 7 mL.



Étape 10

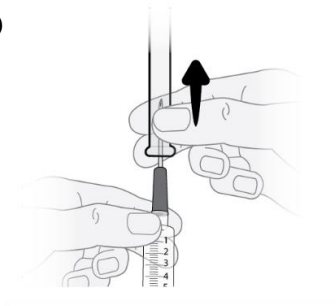
10a. Tenir la seringue au niveau de l'embase de l'aiguille, là où la seringue est connectée à l'aiguille.

10b. Saisir le capuchon de l'aiguille de transfert et le retirer en tirant délicatement dessus, en direction opposée au corps.

10c. Poser le capuchon de l'aiguille de transfert sur une surface plane et propre.

- **Ne pas** jeter le capuchon. Il faudra remettre le capuchon sur l'aiguille et retirer l'aiguille de transfert après utilisation.
L'aiguille doit rester stérile :
- **Ne pas** toucher l'aiguille ni la pointe de l'aiguille.
- **Ne pas** déposer l'aiguille sur une surface après avoir retiré son capuchon.

10b)



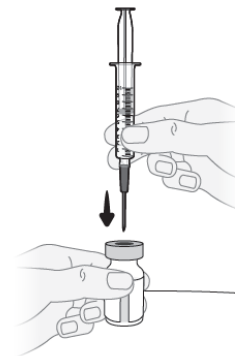
10c)



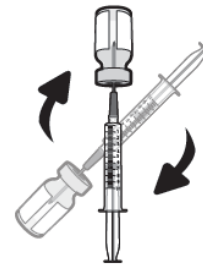
Étape 11

Placer le flacon en position verticale sur une surface plane, puis insérer l'aiguille de transfert au centre du bouchon en caoutchouc désinfecté.

Ne pas percer le bouchon en caoutchouc du flacon plus d'une fois afin d'éviter les fuites.

**Étape 12**

Retourner le flacon tout en gardant l'aiguille de transfert dans le flacon.

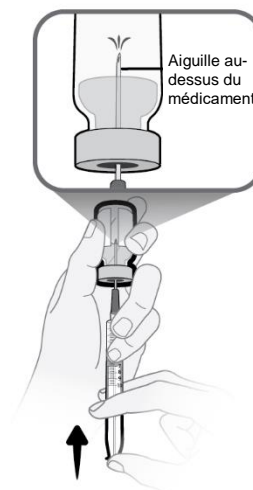
**Étape 13**

13a. Vérifier que l'aiguille de transfert se trouvant dans le flacon est orientée vers le haut et que la pointe de l'aiguille se trouve au-dessus de la solution de médicament.

13b. Appuyer doucement sur le piston pour injecter tout l'air contenu dans la seringue dans l'espace vide se trouvant au-dessus de la solution de médicament du flacon.

13c. Maintenir son doigt appuyé sur le piston de la seringue.

Ne pas injecter d'air dans la solution de médicament, car cela pourrait créer des bulles d'air ou de la mousse.

**Étape 14**

Remplir la seringue de la manière suivante :

14a. Maintenir son doigt appuyé sur le piston de la seringue et faire glisser la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution de médicament jusque dans le col du flacon (près du bouchon du flacon) de façon à ce que la pointe de l'aiguille reste complètement recouverte par la solution.

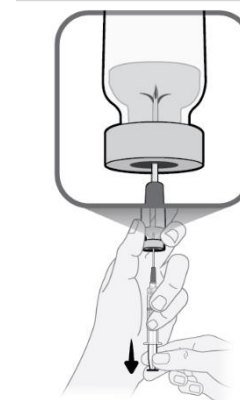
14b. Tirer lentement sur le piston, en maintenant la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution pour éviter la formation de bulles d'air et de mousse dans la seringue.

Remplir la seringue avec la totalité du contenu du flacon.

14a)



14b)



Étape 15

Éliminer les grosses bulles d'air, le cas échéant.

15a. Laisser l'aiguille de transfert dans le flacon et vérifier que la seringue ne contient pas de grosses bulles d'air.

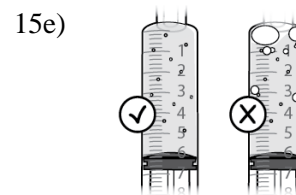
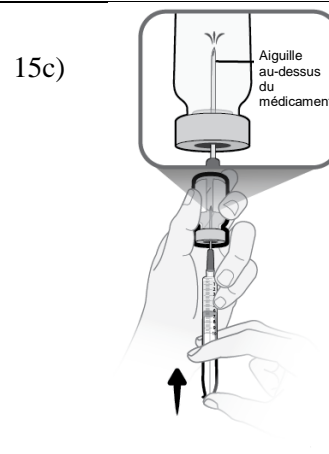
15b. Éliminer les grosses bulles d'air en tapotant doucement sur le corps de la seringue avec les doigts jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue.

15c. Placer la pointe de l'aiguille de transfert au-dessus de la solution de médicament et appuyer lentement sur le piston pour faire sortir les bulles d'air de la seringue.

15d. Pour aspirer toute la solution de médicament restante du flacon, introduire à nouveau la pointe de l'aiguille de transfert dans la solution et tirer lentement sur le piston jusqu'à ce que tout le contenu du flacon soit dans la seringue.

15e. Répéter les étapes ci-dessus jusqu'à ce que toutes les grosses bulles d'air aient été éliminées.

S'il est impossible d'extraire tout le liquide du flacon, retourner le flacon pour atteindre la quantité restante.

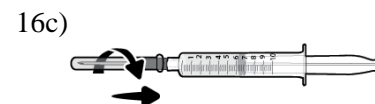
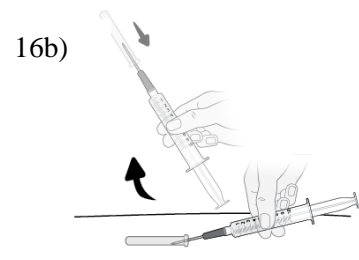
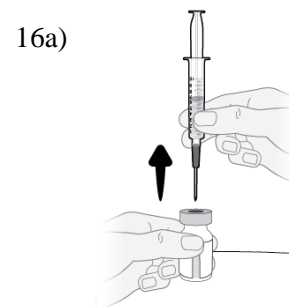


Étape 16

16a. Retourner le flacon et retirer la seringue et l'aiguille de transfert du flacon.

16b. D'une main, glisser l'aiguille de transfert dans le capuchon qui lui est destiné et l'attraper en faisant un mouvement vers le haut afin de recouvrir l'aiguille.

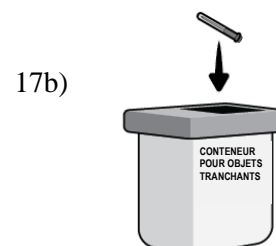
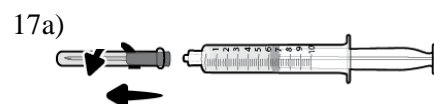
16c. Une fois l'aiguille de transfert recouverte, tourner le capuchon de l'aiguille sur la seringue afin de bien le fixer.



Étape 17

17a. Tirer sur l'aiguille de transfert tout en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre afin de la retirer de la seringue.

17b. Jeter (éliminer) l'aiguille de transfert dans le conteneur pour objets tranchants.



Préparation pour l'injection de Vyvgart

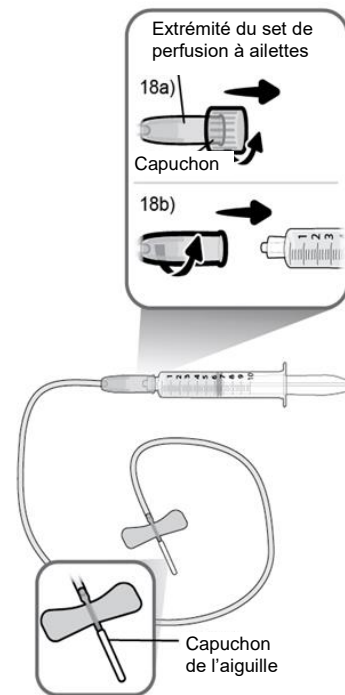
Étape 18

18a. Retirer le capuchon de l'extrémité du set de perfusion à ailettes.

18b. Enfoncer doucement l'extrémité du set de perfusion à ailettes sur la seringue tout en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le set soit fermement connecté.

Le montage final de la seringue doit ressembler à la figure ci-contre.

- **Ne pas** toucher l'extrémité de la seringue.
- **Ne pas** retirer le capuchon de l'aiguille.

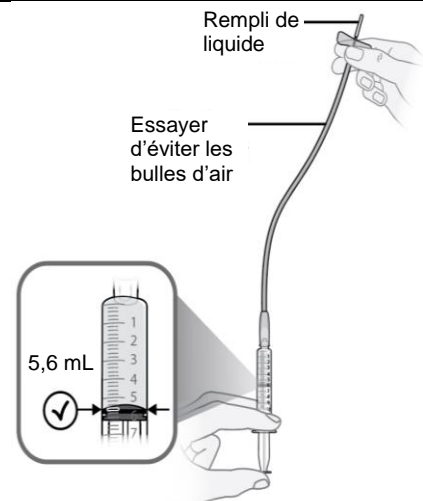


Étape 19

19a. Remplir la tubulure du set de perfusion à ailettes en appuyant doucement sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il atteigne le repère de 5,6 mL. On doit voir un peu de liquide à l'extrémité de l'aiguille.

19b. Poser la seringue et le set de perfusion à ailettes qui lui est raccordé sur une surface plane et propre.

- **Ne pas** essayer l'excès de solution de médicament qui sort du set de perfusion lors du remplissage de la tubulure.



Étape 20

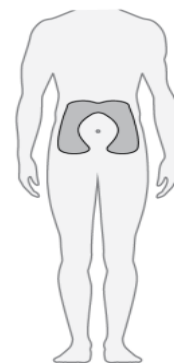
Choisir un site d'injection

- sur l'abdomen (zone du ventre) à une distance d'au moins 5 cm du nombril

Choisir un site d'injection différent à chaque fois (rotation du site) afin de réduire la gêne.

Remarque :

- **Ne pas** injecter dans des zones où la peau est rouge, blessée, sensible, dure, ou dans des zones où il y a des grains de beauté ou des cicatrices.



Étape 21

Désinfecter le site d'injection avec un nouveau tampon d'alcool. Effectuer un mouvement circulaire et frotter de l'intérieur vers l'extérieur.

Laisser sécher à l'air libre pendant au moins 30 secondes.

Ne pas toucher le site d'injection après l'avoir désinfecté.



Injection de Vyvgart

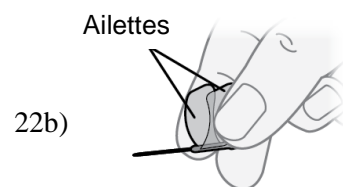
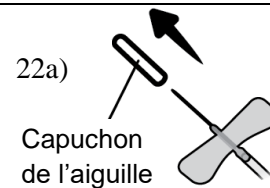
Étape 22

22a. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille du set de perfusion à ailettes.

22b. Plier les ailettes du set de perfusion vers le haut et les tenir entre le pouce et l'index, l'aiguille se trouvant sous les ailettes.

Remarque :

Pour éviter toute infection, s'assurer que l'aiguille n'entre pas en contact avec quoi que ce soit avant l'insertion dans la peau.



Étape 23

Avec sa main libre, pincer la peau autour du site d'injection désinfecté et la soulever vers le haut. Attraper suffisamment de peau pour créer une « tente » dans laquelle l'aiguille pénétrera.

Ne pas tenir la peau trop fort pour éviter les ecchymoses.



Étape 24

Insérer l'aiguille au milieu de la zone pincée, à un angle d'environ 45 degrés.

Remarque :

L'aiguille doit s'insérer en douceur dans la peau. En cas de résistance, il est possible de tirer légèrement l'aiguille vers l'arrière.

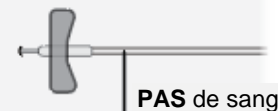


Étape 25

Vérifier le set de perfusion. S'assurer qu'il n'y a pas de sang.

Important :

S'il y a du sang, tirer légèrement sur l'aiguille sans la retirer de la peau.



Étape 26

Réaliser l'injection en appuyant sur le piston de la seringue avec une pression constante jusqu'à ce qu'il ne reste plus de médicament dans la seringue. Ceci correspond à l'injection de la dose recommandée de 5,6 mL. L'injection dure généralement de 30 à 90 secondes.

Remarque :

- En cas de gêne, ou si une partie du médicament reflue dans la tubulure de perfusion, on peut réaliser l'injection plus lentement.
- Il restera un peu de liquide dans la tubulure de perfusion qui ne sera pas injecté. Ceci est normal et le reste du médicament peut être jeté.



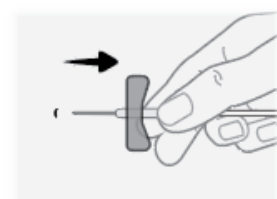
Étape 27

27a. Après avoir injecté toute la solution, retirer l'aiguille de la peau.

27b. Couvrir le site d'injection avec un pansement stérile, un pansement adhésif par exemple.

Remarque :

S'il y a une petite goutte de sang après avoir retiré l'aiguille, **ne pas** s'inquiéter. Ceci peut se produire si l'aiguille coupe la peau pendant le retrait. Essuyer le sang avec un morceau de gaze stérile et appliquer une légère pression. Il ne devrait pas y avoir d'autres saignements. Appliquer un pansement stérile pour recouvrir le site.



Élimination de Vyvgart

Étape 28

Jeter (éliminer) le set de perfusion à ailettes (avec l'aiguille et la seringue attachées) ainsi que le flacon dans le conteneur pour objets tranchants.

En l'absence d'un conteneur pour l'élimination des objets tranchants, on peut utiliser un conteneur ménager :

- s'il est en plastique résistant ;
- s'il peut être fermé par un couvercle étanche et résistant à la perforation, sans que les objets tranchants n'en dépassent ;
- s'il est droit et stable ;
- s'il est étanche ;
- s'il est étiqueté de manière appropriée avec un avertissement indiquant que des déchets dangereux se trouvent à l'intérieur du conteneur.

Éliminer le conteneur une fois plein selon les instructions de son professionnel de santé ou de son pharmacien.

Remarque :

Toujours tenir le conteneur pour objets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

