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

Imaavy 185 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 185 mg de nipocalimab.

Un flacon de 1,62 mL contient 300 mg de nipocalimab.

Un flacon de 6,5 mL contient 1 200 mg de nipocalimab.

Le nipocalimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 produit à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,97 mg (flacon de 300 mg) ou 3,9 mg (flacon de 1 200 mg) de polysorbate 80, soit 0,60 mg/mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer)

Incolore à légèrement brunâtre, limpide à légèrement opalescente, pH 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Imaavy est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine [R-ACh] ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle [MuSK].

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles neuromusculaires et doit être administré par un professionnel de santé.

Posologie

Le schéma posologique recommandé est présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique recommandé

Population	Dose recommandée (IV)	
	Dose initiale (injection unique)	**Dose d'entretien (toutes les 2 semaines)**
Adultes et adolescents (12 ans et plus)	30 mg/kg	15 mg/kg

Dose(s) oubliée(s)
Si un rendez-vous de perfusion programmé est manqué, la dose d'entretien doit être administrée dès que possible. Le schéma d'administration doit être repris toutes les 2 semaines par la suite.

Populations particulières

Personnes âgées
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du nipocalimab chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré par perfusion intraveineuse avec filtre en ligne ou additionnel, comme décrit à la rubrique 6.6. Ne pas l'administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux.

L'injection unique initiale du médicament doit être administrée pendant environ 30 minutes et les doses d'entretien doivent être administrées pendant environ 15 minutes.

Les patients doivent être surveillés pendant 30 minutes après chaque perfusion afin de détecter tout signe ou symptôme de réaction liée à la perfusion ou de réaction d'hypersensibilité. En cas d'apparition d'un effet indésirable au cours de l'administration du traitement, la perfusion peut être ralentie ou interrompue (voir rubrique 4.4).

Avant l'administration, ce médicament doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). 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 nipocalimab 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 d'un traitement entre les thérapies établies pour traiter la crise myasthénique et le nipocalimab, ainsi que leurs potentielles interactions, doivent être prises en compte (voir rubrique 4.5).

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

L'administration de nipocalimab peut entraîner des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées étaient les céphalées, le rash, les nausées, la fatigue, la sensation vertigineuse, les frissons et l'érythème. Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquemment rapportées étaient le rash, l'urticaire et l'eczéma. La plupart des réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité étaient non graves, légères ou modérées et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. Un cas d'anaphylaxie ayant conduit à l'interruption du traitement a été rapporté.

Le patient doit être surveillé pendant 30 minutes après chaque perfusion afin de détecter tout signe clinique ou symptôme de réaction liée à la perfusion ou d'hypersensibilité. En cas de survenue d'une réaction grave liée à la perfusion ou d'une réaction d'hypersensibilité au cours de l'administration, la perfusion doit être interrompue et une prise en charge appropriée doivent être mises en place, si nécessaire. Après résolution, l'administration pourra être reprise (voir rubrique 4.2).

Augmentation des taux des lipides plasmatiques

L'augmentation des taux de lipides plasmatiques est très fréquente pendant le traitement par Imaavy, tant chez les adolescents que les adultes de tout âge (voir rubrique 4.8). Les taux de lipides doivent par conséquent être mesurés environ 12 semaines après l'instauration du traitement. Chez les adolescents (12 à < 18 ans) et chez les patients ayant un poids corporels/IMC élevé (par. ex. ≥ 125 kg ou IMC > 35 kg/m^2), envisager une surveillance périodique plus rapprochée par la suite. L'évaluation de la nécessité de continuer le traitement par Imaavy doit prendre en compte le potentiel impact négatif sur le risque cardiovasculaire à long terme, en tenant compte également des autres facteurs de risque, et le comparer au bénéfice attendu du traitement dans la myasthénie auto-immune généralisée. Une surveillance continue des taux de lipides plasmatiques et d'autres options de traitements doivent être envisagées.

Infections

Dans la mesure où le nipocalimab entraîne une réduction des taux d'IgG, le risque d'infections, notamment la réactivation d'infections virales telles que le zona pourrait augmenter (voir rubrique 4.8). L'instauration du traitement doit être repoussée chez les patients présentant une infection active, jusqu'à la résolution de l'infection. Pendant le traitement, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe clinique ou symptôme d'infection. Chez les patients présentant une infection active cliniquement importante, un traitement approprié doit être administré et le traitement par nipocalimab doit être suspendu jusqu'à ce que l'infection soit résolue.

Immunisations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués et la réponse à l'immunisation par ces vaccins pendant le traitement sont inconnues.

Chez les patients traités par nipocalimab, la vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée. Si une vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués est nécessaire, ces vaccins doivent être administrés au moins 4 semaines avant le traitement et au moins 2 semaines après la dernière dose de nipocalimab.

Les vaccins non vivants peuvent être administrés si nécessaire à tout moment pendant le traitement (voir rubriques 4.5 et 5.1). Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales.

Excipient à effet notoire :

Ce médicament contient 0,97 mg (flacon de 300 mg) ou 3,9 mg (flacon de 1 200 mg) de polysorbate 80 dans chaque flacon à usage unique, soit 0,60 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Effets du nipocalimab sur d'autres médicaments

L'utilisation concomitante de nipocalimab est susceptible de réduire l'exposition systémique des médicaments qui se lient au site de liaison des immunoglobulines G (IgG) du récepteur néonatal Fc humain (FcRn) (par ex. IgG, anticorps monoclonaux à base d'IgG, dérivés d'anticorps contenant le domaine Fc humain de la sous-classe des IgG, ou protéines de fusion couplée au fragment Fc).

Dans une étude d'interaction clinique dédiée menée chez des sujets sains, le nipocalimab (dose unique de 30 mg/kg par voie intraveineuse) a réduit la C_{max} systémique et l'ASC du frémanezumab (un anticorps monoclonal de type IgG complète), co-administré le même jour, de 42 % et 66 %, respectivement. Lorsque, dans cette étude, la même dose de nipocalimab a été administrée 14 jours après la dose de frémanezumab, la C_{max} du frémanezumab n'a pas été modifiée, tandis que l'ASC a été réduite de 53 %.

Dans une autre étude d'interaction clinique dédiée menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de nipocalimab (15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines) et d'étanercept, une protéine de fusion couplée au fragment Fc, a réduit l'exposition systémique de l'étanercept (C_{max} d'environ 9 % et ASC d'environ 28 %).

Si des patients traités par nipocalimab nécessitent d'être traités par des médicaments qui se lient au site au de liaison des IgG du FcRn, il est recommandé d'instaurer ces médicaments 2 semaines après l'administration de la dernière dose de nipocalimab.

Lorsque l'utilisation concomitante à long terme de ces médicaments est essentielle à la prise en charge des patients, surveiller étroitement une diminution d'efficacité de ces médicaments et envisager l'arrêt du nipocalimab ou l'utilisation de traitements alternatifs.

Effets d'autres médicaments sur le nipocalimab

L'échange plasmatique, l'immunoadsorption et la plasmaphérèse peuvent réduire les taux circulants de nipocalimab.

Vaccins

L'impact du nipocalimab sur une réponse vaccinale dépendante des lymphocytes T (Tdap) ou indépendante des lymphocytes T (PPSV23) a été évalué chez des volontaires sains (n = 16). Les participants ont pu développer une réponse IgG spécifique à ces vaccins, mais les taux d'anticorps IgG spécifique au vaccin ont été réduits pendant le traitement par nipocalimab avec un retour à des taux similaires à ceux du groupe contrôle après arrêt du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Chez les patients traités par nipocalimab, la vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués n'est pas recommandée. Si une vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués est nécessaire, ces vaccins doivent être administrés au moins 4 semaines avant le traitement et au moins 2 semaines après la dernière dose de nipocalimab (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints de myasthénie auto-immune généralisée
Les mêmes interactions que celles observées au sein de la population adulte peuvent survenir chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du nipocalimab chez la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du nipocalimab chez les femmes enceintes atteintes de myasthénie auto-immune généralisée, et des données limitées issues d'une étude clinique de phase 2 en ouvert chez 13 femmes enceintes à haut risque de maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né, dans laquelle le nipocalimab a été étudié au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse. Dans cette étude, l'administration maternelle de nipocalimab n'a pas entrainé de concentrations pharmacologiquement actives chez les nouveau-nés ou les nourrissons, en raison de l'affinité élevée du nipocalimab à pH neutre (extracellulaire) (voir rubrique 5.1).

Dans une étude effectuée chez l'animal dans laquelle des singes cynomolgus gravides ont reçu du nipocalimab au cours des premier, deuxième et troisième trimestres de la gestation, des infarctus placentaires étendus et centraux et une thrombose des artères spiralées maternelles ont été observés. Dans certains cas, ces observations ont été associés à une perte fœtale. Cependant, cette étude n'a pas mis en évidence de toxicité maternelle ou d'effets délétères directs ou indirects sur le développement prénatal ou postnatal. Des réductions réversibles des taux d'IgG chez le singe nouveau-né induites par le nipocalimab ont été démontrées (voir rubrique 5.3).

Le traitement des femmes enceintes par Imaavy ne doit être envisagé que si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Étant donné que le nipocalimab réduit les taux d'anticorps IgG maternels, une réduction de la protection passive du nouveau-né est présumée. Les risques et les bénéfices doivent être pris en compte avant l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués aux nourrissons exposés au nipocalimab *in utero*.

Allaitement

Il existe des données limitées montrant que le nipocalimab administré pendant la grossesse est excrété dans le colostrum et le lait maternel à de faibles taux, jusqu'à 8 jours après l'accouchement.

Les IgG maternelles sont présentes dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance, et diminuent jusqu'à des taux faibles peu de temps après : par conséquent, un risque pour les nourrissons ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, le traitement chez les femmes allaitantes par Imaavy pourrait être envisagé si le bénéfice clinique est supérieur aux risques.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du nipocalimab sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Imaavy 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 rapportés étaient les contractures musculaires (12 %) et les œdèmes périphériques (12 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au total, 250 patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée ont été traités par nipocalimab dans des études de phase 2 et de phase 3. Parmi eux, 205 patients ont été traités dans une étude de phase 3, dont 98 dans la phase en double aveugle. Au total, 178 ont été exposés à la dose d'entretien recommandée de 15 mg/kg toutes les 2 semaines, (voir rubrique 4.2) pendant au moins 6 mois, et 132 ont été exposés pendant au moins 12 mois.

Les effets indésirables sont listés dans le Tableau 2 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par fréquence, les plus fréquents étant indiqués en premier.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ou rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Zona[1]	Fréquent
	Infection des voies urinaires*	Fréquent
	Infection des voies aériennes inférieures*[2]	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Lipides augmentés*[3]	Très fréquent
	Albumine sanguine diminuée*	Très fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Douleur abdominale[4]	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique[5]	Très fréquent
	Fièvre	Fréquent

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

[1] Comprend le zona et le zona otitique ; évaluation et fréquence basées sur des études de phases 2 et 3 terminées, contrôlées contre placebo, portant sur plusieurs indications étudiées

[2] Comprend la pneumonie et la bronchite

[3] Comprend l'hypercholestérolémie, lipoprotéines de faible densité augmentées, cholestérol sanguin augmenté et l'hyperlipidémie.

[4] Comprend douleur abdominale et douleur abdominale haute

[5] Comprend œdèmes périphériques, œdèmes et gonflement périphérique

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Dans l'étude clinique de phase 3 en double aveugle, contrôlée contre placebo dans la myasthénie auto-immune généralisée, le taux global d'infections était le même chez les patients du groupe nipocalimab et les patients du groupe placebo (42 [42,9 %] dans chaque groupe). La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement par le nipocalimab. Une infection des voies urinaires a été rapportée chez 5 patients (5,1 %) du groupe nipocalimab, contre 0 patient (0 %) du groupe placebo. Les cas d'infection urinaire étaient d'intensité légère (3 [3,1 %]) et modérée (2 [2,0 %]). Une pneumonie ou une bronchite ont été rapportées chez 5 patients (5,1 %) dans le groupe nipocalimab, contre 2 patients (2,0 %) dans le groupe placebo.

Augmentation des lipides

Chez les patients adultes et adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée ayant reçu du nipocalimab, des augmentations des lipides ont été observées chez la plupart des patients. Chez les adultes, 30 % présentaient un taux de cholestérol total anormalement élevé (≥ 6,2 mmol/L) apparu au cours du traitement, contre 4 % dans le groupe placebo. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de cholestérol total à jeun, de HDL et de LDL, a atteint un pic à la semaine 4, puis a diminué et atteint un plateau à la semaine 24 avec une augmentation moyenne de 0,37 mmol/L, 0,12 mmol/L et 0,19 mmol/L, respectivement. Parmi les patients avec des valeurs de LDL < 4,1 mmol/L avant le début du traitement, 11,3 % des patients traités par nipocalimab avaient des valeurs de LDL ≥ 4,1 mmol/L à la semaine 24, contre 4,6 % des patients sous placebo. (Voir rubrique 4.4.).

Diminution du taux de l'albumine sérique

Dans l'étude clinique en double aveugle de phase 3, contrôlée contre placebo, dans la myasthénie auto-immune généralisée, le pourcentage moyen (ET) de variation par rapport à l'inclusion des taux d'albumine sérique au cours de la phase en double aveugle était de -8,4 % (5,27 %) à la semaine 2 et de -7,2 % (5,37 %) à la semaine 24 chez les patients traités par nipocalimab par rapport à -0,5 % (6,29%) à la semaine 2 et de -2,1 % (7,08 %) à la semaine 24 chez les patients sous placebo. Aucun patient n'a présenté de taux d'albumine sérique inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN = 33 g/L) lors de la phase en double aveugle, ni de taux d'albumine sérique nettement bas (≤ 20 g/L) lors de la phase en double aveugle ou en ouvert.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du nipocalimab a été évaluée dans une étude en ouvert dans laquelle étaient inclus des patients adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée âgés de 12 ans et plus (n = 8) pendant une durée maximale de 24 semaines (voir rubrique 5.1). Aucune différence majeure du profil de sécurité n'a été identifiée entre les patients adultes et adolescents. L'augmentation du taux des lipides chez les adolescents a suivi une évolution similaire à celle observée chez les adultes.

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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse dans des études cliniques sans la dose maximale tolérée. Il n'existe pas de signes ou symptômes spécifiques connus d'un surdosage avec le nipocalimab. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller étroitement les patients afin de détecter tout effet indésirable, et un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être instauré immédiatement.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AL03.

Mécanisme d'action

Le nipocalimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 ciblant spécifiquement le site de liaison Fc IgG du FcRn avec hautes spécificité et affinité, à la fois à pH neutre (extracellulaire) et acide (intracellulaire), entraînant la diminution des taux d'IgG circulantes, y compris des auto-anticorps IgG, sans impacter le taux des autres immunoglobulines (IgA, IgE ou IgM). Le nipocalimab n'a pas démontré d'impact cliniquement significatif sur les taux circulants d'albumine, qui se lie à un site différent sur le FcRn.

Les auto-anticorps IgG sont une cause sous-jacente de la pathogenèse de la myasthénie auto-immune. Les auto-anticorps IgG altèrent la transmission neuromusculaire en se liant aux récepteurs ACh, MuSK ou LRP4.

Le nipocalimab réduit le passage placentaire des IgG de la mère au fœtus (voir rubrique 4.6).

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, l'administration intraveineuse de nipocalimab selon le schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2) a entraîné une réduction rapide et significative des concentrations sériques des IgG totales de 75 % par rapport à l'inclusion dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement, suivie d'une réduction durable d'environ 70 % par rapport à l'inclusion de la semaine 4 à la semaine 24. Des réductions dose-dépendantes similaires ont été observées dans toutes les sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).

Immunisations (vaccinations)

L'impact du nipocalimab sur une réponse vaccinale dépendante des lymphocytes T (Tdap) ou indépendante des lymphocytes T (PPSV23) a été évalué dans une étude randomisée, en ouvert, chez des volontaires sains (n = 15 dans le groupe contrôle ; n = 16 dans le groupe nipocalimab). Dans le

groupe nipocalimab, les participants ont reçu du nipocalimab à la semaine 0 (30 mg⁄kg en IV), à la semaine 2 (15 mg⁄kg en IV) et à la semaine 4 (15 mg⁄kg en IV) et le Tdap et le PPSV23 ont été administrés par voie sous-cutanée 3 jours après la première dose de nipocalimab.

Les participants ont pu développer une réponse IgG spécifique à ces vaccins, mais les taux d'anticorps IgG spécifique au vaccin ont été réduits pendant le traitement par nipocalimab avec un retour à des taux similaires à ceux du groupe contrôle après arrêt du traitement. Les taux d'IgG spécifiques anti-anatoxine tétanique sont présentés dans le Tableau 3. Chez les participants ayant reçu du nipocalimab, les taux d'IgG spécifiques anti-anatoxine tétanique ont atteint un pic à la semaine 2, ont diminué à la semaine 4 puis ont de nouveau augmenté jusqu'à la semaine 16 soit 12 semaines après l'administration de la dernière dose du nipocalimab à la semaine 4. Les taux d'IgG spécifiques anti-PCP (polysaccharide capsulaire pneumococcique) ont suivi une évolution similaire au cours du temps. (Voir rubriques 4.4 et 4.5.)

Tableau 3 : Taux d'IgG anti-anatoxine tétanique (moyenne ± ET) au cours du temps

Point d'évaluation	**nipocalimab (n = 16) IU/mL**	**Control (n = 15) IU/mL**
Inclusion	1,97 ± 0,612	2,38 ± 0,538
Semaine 2	3,38 ± 0,325	4,92 ± 0,619
Semaine 4	1,63 ± 0,269	4,56 ± 0,591
Semaine 8 (4 semaines après la dernière dose)	2,39 ± 0,491	3,87 ± 0,538
Semaine 16 (12 semaines après la dernière dose)	2,53 ± 0,223	3,20 ± 0,474

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été très fréquemment détectés à un faible titre. Cependant, aucun signe d'impact des AAM sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique l'efficacité ou la sécurité d'emploi n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude MOM-M281-011 (adultes)

La sécurité d'emploi et l'efficacité du nipocalimab dans le traitement des adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée ont été étudiées dans une étude randomisée de 24 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Les patients participant à cette étude ont ensuite été autorisés à entrer dans une phase d'extension en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu du nipocalimab.

Dans l'étude étaient inclus des patients qui répondent aux principaux critères suivants à l'inclusion :

- Score de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) de classe clinique II à IV
- Score total MG-Activities of Daily Living (MG-ADL [score mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne]) ≥ 6
- Sous traitement standard à doses stabilisées avant l'inclusion, notamment par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE), corticoïdes ou traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, seul ou en association.

Au total, 196 patients (avec ou sans auto-anticorps) ont été randomisés et ont reçu du nipocalimab plus traitement standard (n = 98) ou un placebo plus traitement standard (n = 98). Parmi ces patients, 153 étaient testés positifs aux anticorps (n = 77 pour le nipocalimab, n = 76 pour le placebo). Les patients ont été traités par nipocalimab selon le schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2).

Sur les 153 patients testés positifs aux anticorps, 88 % présentaient des anticorps anti-R-ACh, 10 % des anticorps anti-MuSK et 2 % des anticorps anti-LRP4. Les caractéristiques à l'inclusion des groupes de traitement étaient similaires, notamment l'âge médian à la sélection (52 ans [20-81], 24 % de patients étant âgés de ≥ 65 ans), le délai médian depuis le diagnostic (6 ans [0-38]), le sexe (60 % de femmes) et l'origine ethnique (63 % de caucasiens, 32 % d'asiatiques). Le score total moyen MG-ADL était de 9,2 et le score total moyen QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) était de 15,4.

A l'inclusion, plus de 97 % des patients dans chaque groupe de traitement étaient stabilisés sous traitement standard. Pendant le traitement, 85 % étaient traités par inhibiteurs de l'AChE, 66 % étaient sous corticoïdes et 54 % sous traitements immunosuppresseurs non stéroïdien à des doses stables.

L'efficacité du nipocalimab a été évaluée en utilisant l'échelle mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL) qui évalue l'impact de la myasthénie auto-immune sur les fonctions quotidiennes. Le score total est compris entre 0 et 24, les scores les plus élevés indiquant une atteinte plus importante. Dans cette étude, une réponse MG-ADL était définie comme une réduction ≥ 2 points du score total MG-ADL par rapport à l'inclusion. L'efficacité du nipocalimab a également été mesurée à l'aide du score total QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) qui mesure la faiblesse musculaire. Le score total possible est compris entre 0 et 39, les scores les plus élevés indiquant une atteinte plus sévère. Une réponse QMG était définie comme une réduction ≥ 3 points du score total QMG par rapport à l'inclusion.

Les principaux résultats d'efficacité des critères d'évaluation primaire et secondaires majeurs de l'étude sont présentés dans le Tableau 4. Une différence statistiquement significative en faveur du nipocalimab a été observée au niveau des variations des scores MG-ADL et QMG par rapport à l'inclusion.

Tableau 4 : Résumé des réponses cliniques primaire et secondaires clés

	nipocalimab (n = 77) Moyenne des MC (ET)	**Placebo (n = 76) Moyenne des MC (ET)**	**Variation du nipocalimab par rapport au placebo Différence moyenne des MC (IC à 95 %)**	**Valeur p**
MG-ADL[1]	-4,68 (0,324)	-3,29 (0,333)	-1,39 (-2,31, -0,47)	0,003
QMG[2]	-4,77 (0,488)	-1,90 (0,491)	-2,87 (-4,23, -1,50)	< 0,001
Répondeur au score MG-ADL basé sur la variation moyenne au cours des semaines 22, 23 et 24[3]	68,8 %	52,6 %	16,2 (0,9, 31,5)	0,021
Répondeur au score MG-ADL de la semaine 4 à la semaine 24[4]	55,8 %	26,3 %	29,5 (14,7, 44,4)	-
Amélioration ≥ 50 % du score MG-ADL basée sur la variation moyenne au cours des semaines 22, 23 et 24[5]	46,8 %	25,0 %	21,8 (7,0, 36,6)	-

[1] Variation moyenne par rapport à l'inclusion au cours des semaines 22, 23 et 24.

[2] Variation moyenne par rapport à l'inclusion au cours des semaines 22 et 24.

[3] La variation moyenne au cours des semaines 22, 23 et 24 correspond à une amélioration d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

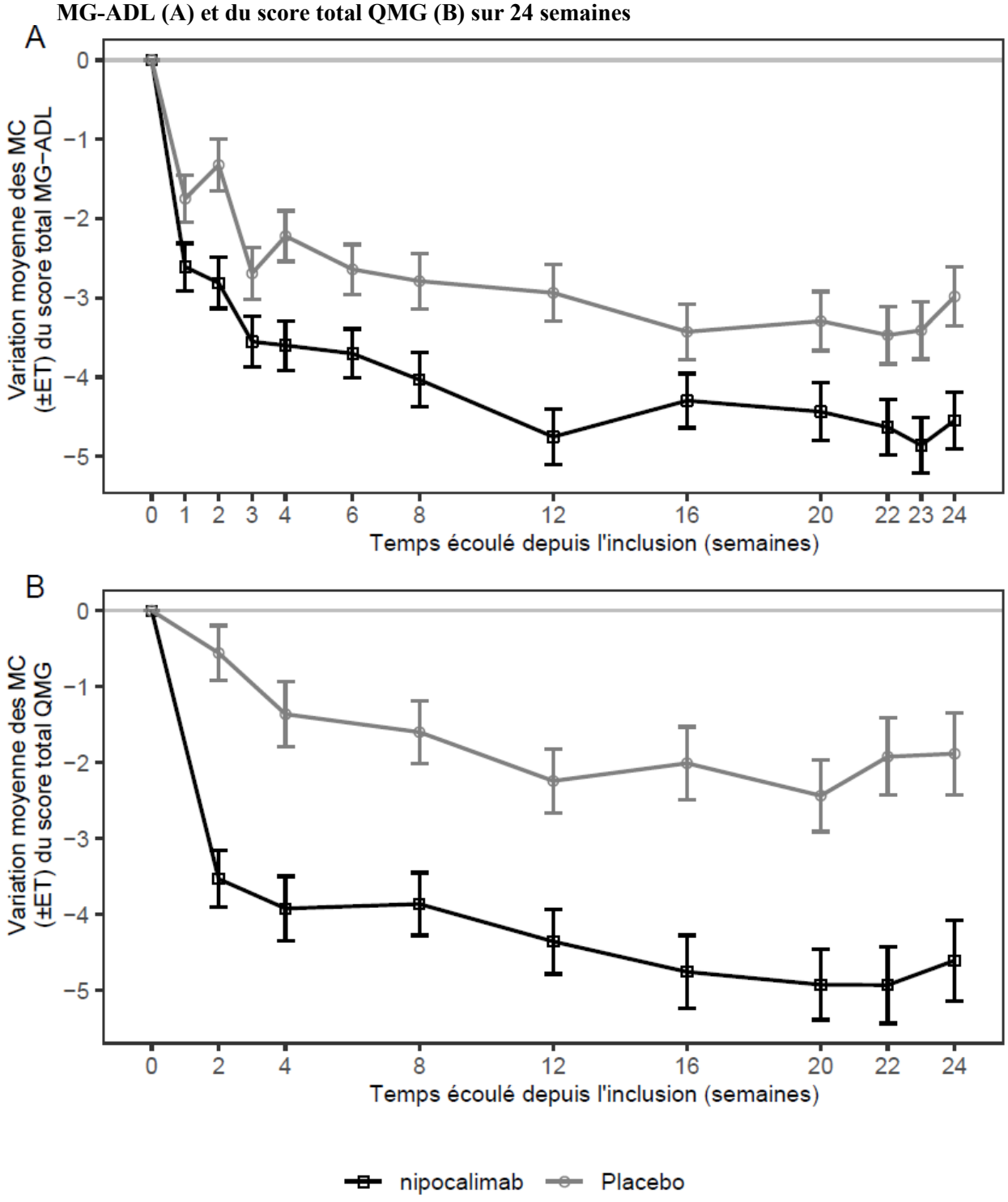
[4] Amélioration d'au moins 2 points du score total MG-ADL à la semaine 4 et à la semaine 24, et amélioration d'au moins 2 points à la semaine 6 jusqu'à la semaine 23, avec au maximum 2 excursions non consécutives (amélioration inférieure à 2 points) autorisées.

[5] La variation moyenne au cours des semaines 22, 23 et 24 est une amélioration d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion.

Réponse au cours du temps (phase double aveugle)

Des améliorations avec le nipocalimab par rapport au placebo ont été observées jusqu'à la semaine 24. Les délais de réponse pour le critère primaire d'efficacité (score MG-ADL) et le critère secondaire clé de l'efficacité (score QMG) sont présentés dans la Figure 1.

Figure 1 : Variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion du score total MG-ADL (A) et du score total QMG (B) sur 24 semaines



Au cours du temps, une proportion plus importante de patients a obtenu une durabilité des réponses MG-ADL (amélioration ≥ 2 points de la semaine 2 à la semaine 24) et QMG (amélioration ≥ 3 points de la semaine 2 à la semaine 24) dans le groupe nipocalimab (45,5 % et 33,8 % respectivement) par rapport au groupe placebo (21,1 % et 7,9 %, respectivement).

Réponse au cours du temps (phase d'extension en ouvert)
Sur les 153 patients testés positifs aux anticorps dans la phase en double aveugle contrôlée contre placebo, 137 sont entrés dans la phase d'extension en ouvert pour recevoir le nipocalimab. Au moment de l'analyse, chez les patients ayant initialement reçu du nipocalimab pendant la phase en double

aveugle et ayant continué à recevoir du nipocalimab pendant les 48 premières semaines (n = 52) et 84 semaines (n = 20) de la phase d'extension en ouvert, les moyennes des améliorations des scores totaux MG-ADL et QMG se sont maintenues.

Population pédiatrique

Étude 80202135MYG2001 (cohorte des adolescents)

La pharmacodynamique, la pharmacocinétique et l'efficacité du nipocalimab dans le traitement de la myasthénie auto-immune chez les patients adolescents ont été évaluées à la semaine 24 dans une étude en cours en ouvert.

Les principaux critères d'inclusion de l'étude sont les suivants :

- Score de MGFA de classe II à IV
- Présentant des auto-anticorps anti-R-ACh ou anti-MuSK
- Sous traitement standard à doses stabilisées avant l'inclusion, notamment par inhibiteurs de l'AChE, corticoïdes ou traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens, seul ou en association.

L'âge médian des 8 patients à la sélection était de 13,5 ans (intervalle de 12 à 16 ans) et le délai médian depuis le diagnostic était de 3,6 ans (intervalle de 0,8 à 11,5). Sept patients étaient de sexe féminin ; 5 étaient asiatiques, 1 était noir et 2 étaient d'origine ethnique inconnue. Le score total MG-ADL moyen (ET) à l'inclusion était de 4,4 (2,26), et le score total QMG moyen (ET) était de 13,3 (4,13). Tous les patients présentaient des anticorps anti-R-ACh. À l'inclusion, 4 patients étaient traités par inhibiteurs de l'AChE, 6 sous corticoïdes et 7 sous traitements immunosuppresseurs non stéroïdiens à des doses stables.

Sept des 8 patients adolescents ont été évalués jusqu'à la semaine 24 et ont reçu du nipocalimab selon le schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2). Le critère d'évaluation primaire était l'effet du nipocalimab sur le taux des IgG sériques totales. À la semaine 24, le pourcentage médian de réduction du taux des IgG totales avant l'administration de la dose, par rapport à l'inclusion (n = 7), était de 73,3 %, ce qui est cohérent avec la réduction du taux des IgG observée dans l'étude chez les adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée. La variation moyenne (ET) à la semaine 24 du score MG-ADL était de -2,57 (0,535) et la variation moyenne à la semaine 24 du score était de -4,93 (3,81).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution moyen (ET) est de 2,84 (0,63) L ou 0,0359 (0,0087) L/kg.

Biotransformation

Le nipocalimab devrait être dégradé par des enzymes protéolytiques en petits peptides et acides aminés via des voies cataboliques de manière similaire aux IgG endogènes.

Élimination

La pharmacocinétique du nipocalimab est dépendante de la concentration. Après une administration intraveineuse unique de 15 mg/kg de nipocalimab, la clairance moyenne est de 0,0627 L/h et la demi-vie est de 29,3 heures. Après l'arrêt de l'administration, les concentrations sériques d'IgG sont revenues aux taux initiaux en environ 8 semaines.

Linéarité/non-linéarité

Le nipocalimab présente une pharmacocinétique non linéaire et dose-dépendante. Après une perfusion intraveineuse unique de nipocalimab à des doses allant de 0,3 à 60 mg/kg chez des sujets sains, la C_{max} a augmenté de manière proportionnelle à la dose, tandis que l'ASC a augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose.

En raison de la demi-vie relativement courte du nipocalimab, l'administration répétée conformément à la dose d'entretien recommandée (voir rubrique 4.2) n'entraîne aucune accumulation médicamenteuse au cours du temps.

Populations particulières

Population pédiatrique
La pharmacocinétique du nipocalimab a été évaluée chez des patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de myasthénie auto-immune généralisée (n = 8). Après traitement par le nipocalimab au schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2), les concentrations sériques du nipocalimab observées étaient comparables chez les patients adultes et adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée (Tableau 5).

Tableau 5 : Concentrations sériques du nipocalimab chez les patients adultes et adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée

Point d'évaluation	**Paramètre d'exposition**	**Adolescents (n = 8) Médiane (Intervalle EI)**	**Adultes (n = 97) Médiane (Intervalle EI)**
Dose initiale	$C_{fp,di}$ (µg/mL)	701 (673, 922)	864 (774, 1 000)
	$C_{min,di}$ (µg/mL)	0,01 (BQL, 0,02)	0,02 (BQL, 0,03)
Doses d'entretien	$C_{fp,eq}$ (µg/mL)	394 (335, 491)	424 (392, 479)
	$C_{min,eq}$ (µg/mL)	BQL	BQL

BQL = (Below Quantification Limit) = en dessous du seuil de quantification (c.-à-d. < 0,01 µg/mL) ; $C_{fp,di}$ = concentration en fin de perfusion après une dose initiale de 30 mg/kg ; $C_{min,di}$ = concentration minimale à la semaine 2 après une dose initiale de 30 mg/kg ; $C_{fp,eq}$ = concentration en fin de perfusion à l'état d'équilibre après des doses d'entretien de 15 mg/kg toutes les deux semaines ; $C_{min,eq}$ = concentration minimale à l'état d'équilibre après des doses d'entretien de 15 mg/kg toutes les deux semaines ; EI = Écart interquartile.

Personnes âgées
Dans les études cliniques avec le nipocalimab, le nombre de patients inclus, âgés de 65 ans et plus, n'était pas suffisant pour déterminer s'ils répondaient différemment des patients adultes plus jeunes. Aucune différence apparente de clairance et de volume de distribution n'a été observée chez les patients âgés de ≥ 65 ans par rapport aux patients âgés de < 65 ans, ce qui suggère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Âge, sexe et origine ethnique
Une analyse pharmacocinétique de population évaluant les effets de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a pas suggéré d'impact cliniquement pertinent de ces covariables sur les expositions au nipocalimab.

Poids corporel
Le poids corporel a un impact sur l'exposition systémique au nipocalimab. La posologie recommandée en fonction du poids (en mg/kg) tient compte des différences de poids corporel des patients.

Insuffisance rénale
Aucune étude formelle n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du nipocalimab. D'après une analyse pharmacocinétique de population, dans laquelle étaient inclus des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la fonction rénale n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la clairance apparente du nipocalimab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Aucune étude formelle n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Le nipocalimab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 et par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du nipocalimab. D'après une analyse pharmacocinétique de population, dans laquelle étaient inclus des participants atteints d'insuffisance hépatique légère et un nombre limité de participants atteints d'insuffisance hépatique modérée, il n'y avait aucun effet cliniquement pertinent sur la clairance apparente du nipocalimab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun effet indésirable lié au nipocalimab n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles chez les singes cynomolgus non gravides, dans une étude à doses répétées de 6 mois évaluant les modifications des organes reproducteurs (poids et histopathologie des organes). Toutes les femelles et 80 % des mâles, à la plus forte dose testée, sont devenus sexuellement matures au cours de la période de traitement de 6 mois pour laquelle les niveaux d'exposition allaient jusqu'à 44 fois le niveau d'exposition attendu chez les patients évalués recevant la dose d'entretien recommandée (voir rubrique 4.2).

Dans une étude optimisée sur le développement prénatal et postnatal, au cours de laquelle des singes cynomolgus gravides ont été exposées par voie intraveineuse au nipocalimab au cours des premier, deuxième et troisième trimestres de gestation, 16 % (4/25) des placentas ont présenté des infarctus placentaires étendus et centraux et une thrombose des artères spiralées maternelles. Trois des 4 cas d'infarctus placentaire étaient associés à des pertes fœtales au deuxième ou troisième trimestre. Les infarctus placentaires peuvent être liés à l'immunogénicité maternelle des singes cynomolgus gravides. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Les niveaux d'exposition au nipocalimab (ASC) chez les singes cynomolgus gravides ont atteint au moins 5 à 24 fois le niveau d'exposition attendu chez les femmes non enceintes selon le schéma posologique d'entretien recommandé (voir rubrique 4.2). Aucun problème concernant le développement prénatal ou postnatal n'a été observé. Les fœtus et les petits des mères traitées ont présenté une exposition négligeable au nipocalimab maternel, mais présentaient de faible taux d'IgG à la naissance. Les taux d'IgG des petits se sont rétablis dans les 6 mois. Aucun impact indésirable n'a été observé sur la fonction immunitaire des petits de mères traitées, selon un test d'évaluation de la réponse thymo-dépendante (T-cell Dependent Antibody Response).

Le potentiel mutagène du nipocalimab n'a pas été évalué ; cependant, il n'est pas attendu que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le nipocalimab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorhydrate d'arginine
Histidine
Monochlorhydrate d'histidine monohydraté
Méthionine
Polysorbate 80 (E433)
Saccharose
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

Flacon non ouvert

2 ans.

Après dilution

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution exclue les risques de contamination microbienne, la solution diluée préparée (voir rubrique 6.6) doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Si l'administration immédiate n'est pas possible, la solution diluée peut être réfrigérée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C, avec une durée additionnelle de 12 heures de conservation à température ambiante, incluant la durée de perfusion, entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

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

1,62 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre de type 1 à usage unique muni d'un bouchon en élastomère avec un opercule en aluminium et une capsule amovible contenant 300 mg de nipocalimab. Boîte de 1 flacon.

6,5 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre de type 1 à usage unique avec un bouchon en élastomère et un opercule en aluminium avec une capsule amovible contenant 1 200 mg de nipocalimab. Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, les flacons à dose unique d'Imaavy nécessitent une dilution dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Préparation
Préparer la solution pour perfusion en utilisant une technique aseptique comme décrit ci-dessous :

- Calculer la dose (mg), le volume total (mL) de solution à diluer nécessaire et le nombre de flacons nécessaires, en fonction du poids actuel du patient pour l'injection unique initiale recommandée de 30 mg/kg ou 15 mg/kg pour les injections suivantes administrées toutes les 2 semaines. La concentration de chaque flacon est de 185 mg/mL.
- Vérifier que la solution dans chaque flacon est incolore à légèrement brunâtre, limpide à légèrement opalescente et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser si des particules visibles sont présentes ou si la solution a changé de couleur (autre qu'incolore à légèrement brunâtre). Ne pas agiter.
- Prélever délicatement le volume calculé de solution à diluer dans le/les flacon(s). Jeter toute partie non utilisée des flacons.
- Diluer le volume total de solution à diluer précédemment prélevé en l'ajoutant à une poche de perfusion contenant 250 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) chez les patients dont le poids est de 40 kg ou plus, ou 100 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) chez les patients dont le poids est inférieur à 40 kg. Utiliser exclusivement des poches de perfusion en polyoléfine, polypropylène ou polychlorure de vinyle.
- Retourner délicatement la poche de perfusion au moins dix fois pour mélanger la solution. Ne pas agiter.
- Vérifier à l'œil nu que la solution obtenue est homogène. Ne pas utiliser en présence de particules ou de changement de couleur.

Administration

- Administrer la solution diluée par perfusion intraveineuse à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne ou additionnel, stérile, apyrogène, à faible liaison protéique, en polyéthersulfone ou en polysulfone (taille des pores de 0,2 micromètre ou moins). Les dispositifs d'administration doivent être en polybutadiène, polyéthylène, polyuréthane, polypropylène ou polychlorure de vinyle.
- Ne pas perfuser la solution diluée en même temps que d'autres agents sur la même ligne de perfusion intraveineuse.
- Administrer la perfusion par voie intraveineuse pendant environ 30 minutes pour l'injection initiale (30 mg/kg) et pendant environ 15 minutes pour les injections suivantes (15 mg/kg).
- En cas de survenue d'une réaction indésirable pendant l'administration, la perfusion peut être ralentie ou arrêtée à la discrétion du professionnel de santé.

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

EU/1/25/1989/001
EU/1/25/1989/002

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

Date de première autorisation: 28/11/2025

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 https://www.ema.europa.eu/en.