

Johnson & Johnson
Innovative Medicine

IMAAVY[®] (nipocalimabe)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Solução para Diluição para Infusão

185 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Imaavy®
nipocalimabe

Solução para Diluição para Infusão

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão com 185 mg/mL de nipocalimabe em frasco com 1,62 mL ou frasco com 6,5 mL

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de nipocalimabe em 1,62 mL de solução para diluição para infusão.

Excipientes: cloridrato de L-arginina, L-histidina, monohidrocloreto de L-histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para injeções.

Cada frasco contém 1200 mg de nipocalimabe em 6,5 mL de solução para diluição para infusão.

Excipientes: cloridrato de L-arginina, L-histidina, monohidrocloreto de L-histidina monoidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para injeções.

INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Miastenia Gravis generalizada (MGg)

Imaavy® é indicado como um complemento à terapia padrão para o tratamento de Miastenia Gravis generalizada (MGg) em pacientes adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a <18 anos) que são positivos para anticorpos (anti-receptor de acetilcolina [AChR], anti-tirosina quinase músculo-específica [MuSK], ou anti-proteína-4 relacionada ao receptor de lipoproteína baixa densidade [LRP4]).

Anemia Hemolítica Autoimune por Anticorpos Quentes (AHAI-Q)

Imaavy® é indicado para o tratamento da Anemia Hemolítica Autoimune por Anticorpos Quentes (AHAI-Q) em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MGg

Adultos

A eficácia de **Imaavy®** para o tratamento de miastenia gravis generalizada (MGg) em adultos que são anticorpos positivos (anti-receptor de acetilcolina [AChR], anti-tirosina quinase músculo-específica [MuSK], anti-LRP4) foi estabelecida em um estudo controlado por placebo de 24 semanas, fase 3, multicêntrico, randomizado e duplo-cego (Estudo MGg 1; NCT04951622). O estudo incluiu pacientes que atenderam aos seguintes critérios na triagem:

- Classificação clínica classe II a IV da *Miastenia Gravis Foundation of America* (MGFA)
- Atividades da Vida Diária com Miastenia Gravis (MG-ADL) com pontuação total de ≥ 6

- Em dose estável de tratamento padrão (SOC) antes da linha de base, incluindo terapia com inibidores de acetilcolinesterase (AChE), esteroides ou imunossuppressores não-esteroidais, em combinação ou isoladamente

Um total de 196 pacientes foram randomizados e receberam **Imaavy**[®] + SOC (n=98) ou placebo + SOC (n=98). Os pacientes foram tratados com **Imaavy**[®] no regime de dosagem recomendado (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Houve 153 pacientes positivos para anticorpos (n=77 para **Imaavy**[®], n=76 para placebo). Desses, 88% foram anticorpos positivos para AChR, 10% foram anticorpos positivos para MuSK e 2% foram anticorpos positivos para LRP4. As características da linha de base foram similares entre os grupos de tratamento. Os pacientes tinham uma idade mediana de 52 anos na triagem (faixa de 20 a 81 anos) e a mediana de tempo desde o diagnóstico de 6 anos. 60,1% eram do sexo feminino; e 62,7% brancos; 32,0% asiáticos; 1,3% negros ou afro-americanos; 0,7% índios americanos ou nativos do Alasca; e 3,3% não relatados. A mediana da pontuação total de MG-ADL foi de 9 e a mediana da pontuação total do teste Quantitativo de Miastenia Gravis (QMG) foi de 15.

Na linha de base, mais de 97% em cada grupo de tratamento estavam em terapia SOC de fundo estável. Oitenta e cinco por cento estavam em terapia com inibidores de AChE, 66% estavam em terapia com esteroides e 54% estavam em terapias com imunossuppressores não-esteroidais em doses estáveis.

A eficácia de **Imaavy**[®] foi medida usando a escala MG-ADL, que avalia o impacto da MGg nas funções diárias de 8 sinais ou sintomas que são tipicamente afetados na MGg. Cada item é avaliado em uma escala de 4 pontos em que uma pontuação de 0 representa a função normal e uma pontuação de 3 representa perda de capacidade para executar essa função. Uma pontuação total varia de 0 a 24, com as pontuações mais altas indicando mais comprometimento.

A eficácia de **Imaavy**[®] também foi medida usando a pontuação total de QMG. O QMG é um sistema de classificação categórica de 13 itens que avalia a fraqueza muscular. Cada item é avaliado em uma escala de 4 pontos em que uma pontuação de 0 representa sem fraqueza e uma pontuação de 3 representa fraqueza grave. Uma pontuação total varia de 0 a 39, onde pontuações mais altas indicam comprometimento mais grave.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração média na pontuação total de MG-ADL a partir da linha de base ao longo das Semanas 22, 23 e 24 em pacientes com MGg positivos para anticorpos. Uma diferença estatisticamente significativa favorecendo **Imaavy**[®] foi observada na alteração de MG-ADL em relação à linha de base (-4,70 no grupo tratado com **Imaavy**[®] vs. -3,25 no grupo tratado com placebo [p=0,002]).

Um desfecho secundário importante foi a alteração média na pontuação QMG da linha de base ao longo das semanas 22 e 24 em pacientes com MGg positivos para anticorpos. Uma diferença estatisticamente significativa favorecendo **Imaavy**[®] foi observada na alteração de QMG a partir da linha de base (-4,86 no grupo tratado com **Imaavy**[®] vs -2,05 no grupo tratado com placebo [p<0,001]).

Os resultados da análise de MG-ADL e QMG são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Alteração média da linha de base no escore total de MG-ADL e pontuação total de QMG no Estudo 1 de MGg

	Imaavy [®] (n=77) Média de LS (SE)	Placebo (n=76) Média de LS (SE)	Alteração de Imaavy [®] em relação à diferença média de LS do placebo (IC de 95%)
MG-ADL ¹	-4,70 (0,329)	-3,25 (0,335)	-1,45 (-2,38; -0,52)
QMG ²	-4,86 (0,504)	-2,05 (0,499)	-2,81 (-4,22; -1,41)

Legenda: Mg-ADL = Atividades da Vida Diária com Miastenia Gravis; QMG = teste Quantitativo de Miastenia Gravis; média de LS = Média dos mínimos quadrados; SE = Erro padrão; IC = Intervalo de confiança

¹ alteração média da linha de base ao longo das semanas 22, 23 e 24

² alteração média da linha de base ao longo das semanas 22 e 24

Outros pontos finais secundários importantes, com base na pontuação total de MG-ADL, estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Desfechos secundários importantes do MG-ADL no Estudo MGg 1

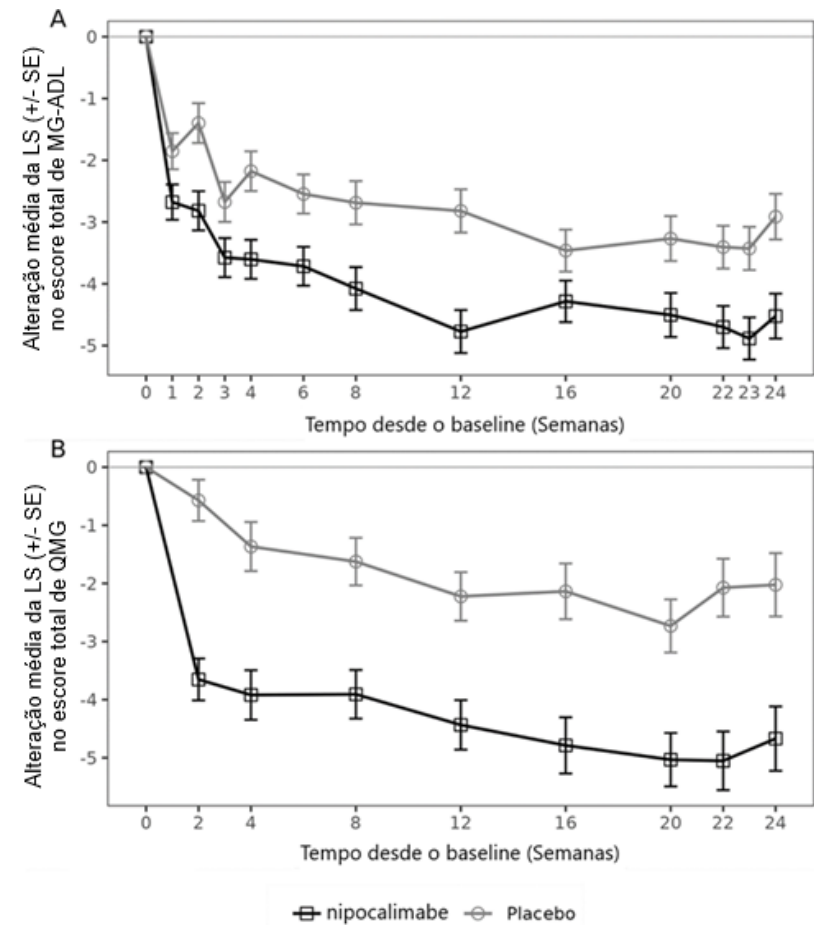
	Nipocalimabe (n=77)	Placebo (n=76)	Nipocalimabe – Diferença de placebo	Valor de p
--	------------------------	-------------------	--	------------

			(IC de 95%)	
MG-ADL respondedor com base na alteração média ao longo das Semanas 22, 23, e 24 ¹	68,8%	52,6%	16,2 (0,9 - 31,5)	0,021
MG-ADL respondedor na Semana 1 ou 2 ²	62,3%	53,9%	8,4 (-7,2 - 24,0)	0,234
Resposta terapêutica sustentada ³	55,8%	26,3%	29,5 (14,7 - 44,4)	NA ⁵
≥50% de melhoria em MG-ADL com base na mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 ⁴	46,8%	25,0%	21,8 (7,0 - 36,6)	NA ⁵

¹ A mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 é pelo menos uma melhoria de 2 pontos a partir da linha de base.
² Melhoria de pelo menos 2 pontos na Semana 1 e/ou Semana 2.
³ Melhoria de pelo menos 2 pontos na pontuação total de MG-ADL na Semana 4 e na Semana 24, e melhoria de pelo menos 2 pontos na Semana 6 até a Semana 23 com não mais do que 2 excursões não consecutivas (melhoria menor que 2 pontos) permitidas.
⁴ A mudança média ao longo das Semanas 22, 23 e 24 é pelo menos uma melhoria de 50% em relação à linha de base.
⁵ O teste estatístico formal não foi realizado.

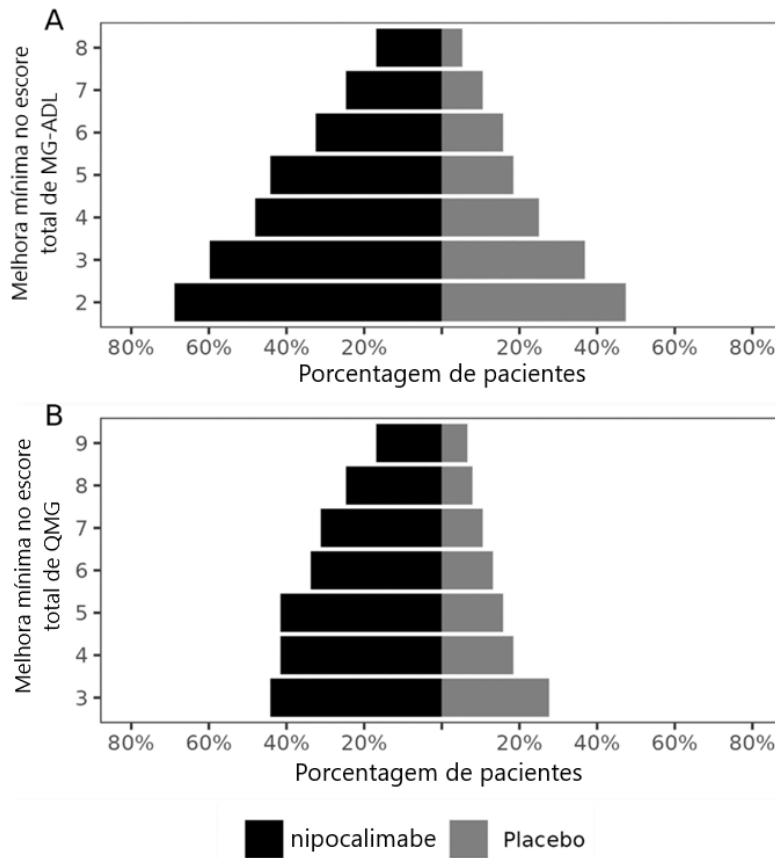
A Figura 1 mostra o curso de tempo de resposta para a medida de eficácia primária (MG-ADL) e a medida de eficácia secundária importante (QMG).

Figura 1: Alteração média dos mínimos quadrados da linha de base na pontuação total de MG-ADL (A) e na pontuação total de QMG (B) ao longo de 24 semanas de estudo



A Figura 2 mostra a distribuição da resposta no MG-ADL e QMG após 24 semanas de infusão com **Imaavy**[®].

Figura 2: Distribuição cumulativa de melhora na pontuação total de MG-ADL (A) e na pontuação total de QMG (B) na Semana 24 do Estudo 1 de MGg



Ao longo do tempo, uma proporção maior de pacientes alcançou respostas de MG-ADL e QMG sustentadas (melhora ≥ 2 pontos e > 3 pontos, respectivamente até a Semana 24) em pacientes tratados com **Imaavy**[®] (45,5% e 33,8%, respectivamente) em comparação com participantes tratados com placebo (21,1% e 7,9%, respectivamente).

Qualidade de vida relacionado à saúde

As diminuições na alteração média na pontuação total de MG-QoL15r ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 favoreceram numericamente os pacientes tratados com **Imaavy**[®] em comparação com placebo. Com base nas pontuações totais de fadiga de Neuro-QoL, pacientes tratados com **Imaavy**[®] também apresentaram uma fadiga numericamente menor ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 em comparação com placebo. Todas as 5 dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) medidas pelo EQ-5D-5L melhoraram ao longo das 24 semanas da fase duplo-cega. Melhorias na média do índice de estado de saúde do EQ-5D-5L e escala analógica visual ao longo do tempo desde a linha de base até a Semana 24 favoreceram numericamente o **Imaavy**[®] em comparação com placebo.

Resposta ao longo do tempo (fase de extensão aberta; em andamento)

Dos 153 pacientes positivos para anticorpos na fase controlada por placebo duplo-cega, 137 entraram na fase de extensão aberta para receber **Imaavy**[®]. No momento da análise inicial, em pacientes que inicialmente receberam **Imaavy**[®] durante a fase duplo-cega e continuaram a receber **Imaavy**[®] durante as primeiras 48 semanas da fase de extensão aberta (n=20), as melhorias médias nas pontuações totais de MG-ADL e QMG foram mantidas.

Adolescentes com MGg

A farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia de **Imaavy**[®] para o tratamento de miastenia gravis generalizada (MGg) em adolescentes (12 a menos de 18 anos de idade) que são anticorpos positivos (anti-AChR e anti-MuSK) foram avaliadas em 24 semanas em um estudo aberto de fase 2/3 (Estudo MGg 2; NCT05265273).

O estudo incluiu pacientes que atenderam aos seguintes critérios na triagem:

- Classificação clínica de MGFA classe II a IV
- Positivo para anticorpos para AChR ou MuSK
- Em dose estável de terapia SOC antes da triagem, incluindo inibidores de AChE, esteroides ou imunossuppressores não-esteroidais, em combinação ou sozinhos

Sete pacientes adolescentes receberam **Imaavy**[®] no regime de dosagem recomendado (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR") ao longo de 24 semanas. Os pacientes tinham uma idade mediana de 14 anos na triagem (faixa de 12 a 16 anos) e um tempo mediano desde o diagnóstico de 3 anos. Seis pacientes eram do sexo feminino; 4 eram asiáticos, 1 era negro e 2 eram de raça desconhecida. A mediana da pontuação total de MG-ADL na linha de base foi 3,5 e a pontuação média total de QMG foi 14. Todos os pacientes foram positivos para o anticorpo anti-AChR.

Na linha de base, 3 pacientes estavam em terapia com inibidores de AChE, 5 estavam em terapia com esteroides e 6 estavam em terapia com imunossuppressores não-esteroidais em doses estáveis.

O desfecho primário foi o efeito de **Imaavy**[®] sobre a IgG sérica total. Na semana 24, a redução percentual mediana pré-dose da IgG total a partir da linha de base (n=5) foi de 70%, consistente com a redução de IgG observada no Estudo MGg 1 em adultos (vide subitem "Propriedades farmacodinâmicas"). Para os desfechos secundários, a alteração média (DP) na Semana 24 em MG-ADL foi de -2,40 (0,418) e em QMG foi de -3,80 (2,683); o padrão de melhora foi consistente com aqueles observados no Estudo MGg 1 em adultos (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA").

AHAI-Q

Adultos

O Estudo AHAI-Q (MOM-M281-006) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o **Imaavy**[®] em pacientes com diagnóstico confirmado de AHAI-Q por pelo menos 3 meses, que estavam recebendo ou já haviam recebido tratamento para AHAI-Q. Além disso, os pacientes apresentavam nível de hemoglobina <10 g/dL, evidência de hemólise e Teste Antiglobulina Direta Monoespecífico (DAT) positivo.

Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber dose intravenosa de **Imaavy**[®] 30 mg/kg a cada 4 semanas (n=38), **Imaavy**[®] 15 mg/kg a cada 2 semanas (n=38) ou placebo (n=39) durante um período duplo-cego de 24 semanas. Três pacientes foram randomizados para receber **Imaavy**[®] 30 mg/kg a cada 2 semanas. Um paciente randomizado para **Imaavy**[®] 15 mg/kg a cada 2 semanas não recebeu tratamento. Foi permitida terapia concomitante estável para AHAI-Q durante o estudo.

Os pacientes eram elegíveis para um Estudo de Extensão Aberto (OLE) de 3 anos se tivessem completado o estudo duplo-cego de 24 semanas, ou se necessitassem de terapia de resgate (qualquer tratamento novo ou intensificado em relação ao tratamento inicial) na Semana 4 ou posteriormente, ou não tivessem alcançado pelo menos um aumento de 1 g/dL na hemoglobina em relação à linha de base e estivessem sintomáticos na Semana 16 ou posteriormente. Durante o estudo de extensão aberto, os pacientes receberam **Imaavy**[®] na dose de 30 mg/kg a cada 4 semanas ou 15 mg/kg a cada 2 semanas.

As características demográficas e de doença na linha de base foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A idade mediana dos pacientes no momento da triagem foi de 57 anos (variação de 18 a 86 anos) e o tempo mediano desde o diagnóstico foi de 2,5 anos (0 a 22 anos). Do total, 54,2% dos pacientes eram do sexo feminino; 47,5% eram brancos; 34,7% eram asiáticos; 1,7% eram negros ou afro-americanos; 16,1% pertenciam a outra raça ou não relataram raça. 7,6% eram hispânicos ou latinos. As características da doença na linha de base estão apresentadas na Tabela 3.

Table 3: Características Básicas da Doença dos Pacientes no Estudo da AHAI-Q

Parâmetro	Todos randomizados (N=118)
Tipo de AHAI-Q AHAI-Q primário (%)	87,3
Teste Antiglobulina Direta Monospecífico (DAT) ¹ Somente IgG positivo (%) IgG e C3d positivo (%)	50,4 49,6
Hemoglobina Base (g/dL) Mediana (intervalo)	9,1 (5;12)
Pontuação total basal do FACIT-Fadiga ² Mediana (intervalo)	34,0 (8;52)
Recebendo tratamento concomitante para AHAI-Q Corticosteroides (%) Imunossupressores ^{3,4} (%) Corticosteroides e Imunossupressores (%)	85,6 23,7 20,3
Tratamento Anterior para AHAI-Q Uso apenas de corticosteroides (%) Rituximabe (%) Uso apenas de imunossupressores (%)	50,0 49,2 1,7

¹ Os resultados do DAT de triagem estão ausentes para dois pacientes no grupo **Imaavy**® 30 mg/kg IV a cada 4 semanas e para um paciente no grupo placebo devido a um problema operacional. Todos os três pacientes atenderam aos critérios de inclusão e eram elegíveis para inscrição no estudo.

² Os sintomas e impactos relacionados à fadiga foram avaliados usando um instrumento de desfecho relatado pelo paciente, o FACIT-Fadiga (intervalo de pontuação de 0 a 52, em que pontuações mais altas indicam menos fadiga).

³ Sozinho ou em combinação com outro tratamento

⁴ Imunossupressores incluíram azatioprina, micofenolato de mofetila/ácido micofenólico, metotrexato, ciclosporina, tacrolimo, danazol e ciclofosfamida.

A eficácia foi baseada na proporção de pacientes que alcançaram resposta duradoura de hemoglobina, definida como nível de hemoglobina ≥ 10 g/dL e aumento em relação à linha de base de ≥ 2 g/dL por pelo menos três visitas consecutivas (com duração mínima de 28 dias, quando os critérios foram atendidos a partir da Semana 16, durante o período duplo-cego), sem necessidade de terapia de resgate. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa favorecendo **Imaavy**® 30 mg/kg a cada 4 semanas na proporção de pacientes com resposta duradoura de hemoglobina (*valor - p unilateral* = 0.015). Vide Tabela 4. A eficácia também foi avaliada pela mudança na pontuação do FACIT-Fadiga. Os resultados de eficácia do Estudo AHAI-Q para a dose recomendada de **Imaavy**® 30 mg/kg a cada 4 semanas estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de Eficácia do Estudo da AHAI-Q

	nipocalimabe 30 mg/kg a cada 4 semanas	Placebo
N	38	39
Proporção de pacientes com resposta duradoura de hemoglobina ^{4,5} [N (%)]	9 (23,7%)	3 (7,7%)
Diferença nas proporções (95% IC) ⁷	16.0 (0,1; 31,9)	
Valor-p unilateral ^{1,2}	0,015	
Mudança na FACIT-Fadiga ao final do período duplo-cego (Semana 24)⁶		
N ⁸	37	37
Média de LS (95% IC)	2,95 (0,84; 5,07)	-0,56 (-2,57; 1,46)
Diferença da Média de LS (95% CI)	3,51 (0,64; 6,39)	
Valor-p unilateral ^{1,3}	0,007	

IC=Intervalo de Confiança; média de LS = Média dos mínimos quadrados

¹ Os valores de *p* unilaterais utilizam um nível de significância de 0.02499

² Estatisticamente significativo com base no procedimento de testes múltiplos de peso igual.

³ Valor de *p* nominal.

⁴ Resposta duradoura de hemoglobina é definida como nível de hemoglobina ≥ 10 g/dL e aumento em relação à linha de base de ≥ 2 g/dL por pelo menos três visitas consecutivas (com duração mínima de 28 dias), quando os critérios foram atendidos na Semana 16 ou antes, durante o período duplo-cego

⁵ Pacientes foram considerados não-respondedores após descontinuação ou se terapia de resgate foi recebida.

⁶ Para pacientes que descontinuaram o tratamento ou receberam terapia de resgate antes da Semana 24, a mudança em relação à linha de base foi definida como zero para todas as visitas subsequentes.

⁷ Avaliado no momento da resposta duradoura, na Semana 24, ou na última medida antes da descontinuação do tratamento ou da necessidade de terapia de resgate.

⁸ Pacientes sem pontuação FACIT-Fadiga na linha de base foram excluídos da análise.

As análises de eficácia adicionais pré-especificadas da resposta de hemoglobina do Estudo AHAI-Q estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Análises de eficácia adicionais pré-especificadas da resposta de hemoglobina – Estudo AHAI-Q

Parâmetro	Imaavy® 30 mg/kg a cada 4 semanas	Placebo
Resposta duradoura de Hb até a Semana 24 ¹	11 (28,9%)	3 (7,7%)
Hb ≥ 10 g/dL por 3 visitas consecutivas iniciando até a Semana 16	21 (55,3%)	14 (35,9%)
Aumento em Hb ≥ 2 g/dL em qualquer visita até a Semana 24 ²	23 (60,5%)	6 (15,4%)
Aumento em Hb ≥ 2 g/dL E Hb ≥ 10 g/dL em qualquer visita até a Semana 24 ²	23 (60,5%)	6 (15,4%)

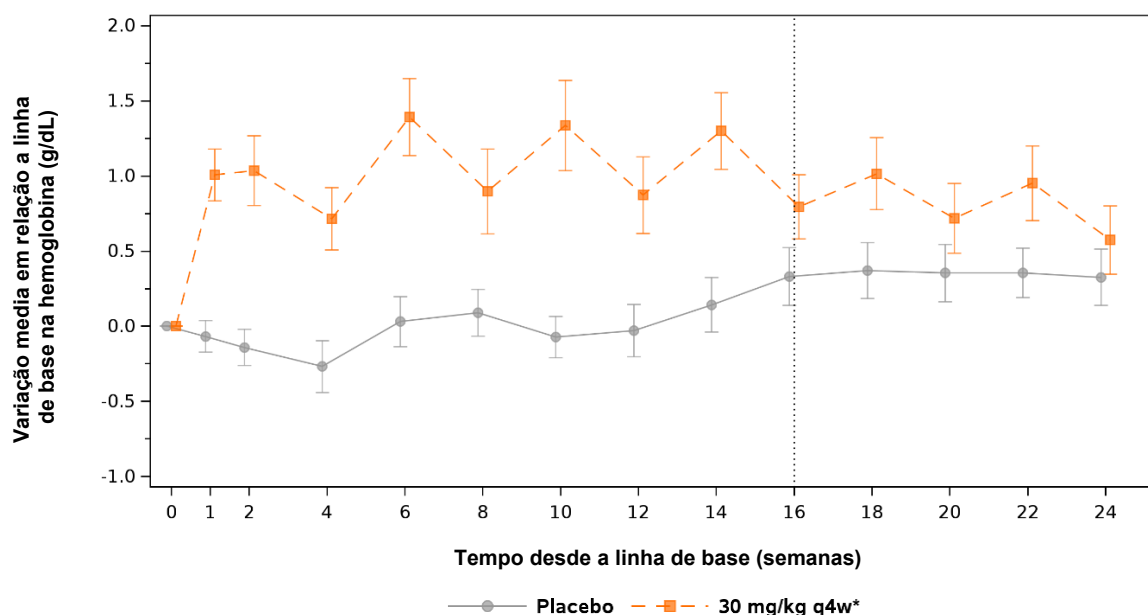
Número de participantes n (%); Pacientes foram considerados não-respondedores após descontinuação ou se terapia de resgate foi recebida.

¹ Resposta duradoura de hemoglobina é definida como nível de hemoglobina ≥ 10 g/dL e aumento em relação à linha de base de ≥ 2 g/dL por pelo menos três visitas consecutivas (com duração mínima de 28 dias). A primeira visita pode ocorrer a qualquer momento durante o período duplo-cego.

² "Em qualquer visita" refere-se a ≥ uma visita.

Na Semana 1, foi observado um aumento médio de 1 g/dL na hemoglobina em pacientes tratados com **Imaavy®** 30 mg/kg a cada 4 semanas, comparado à ausência de alteração no grupo placebo. A Figura 3 mostra a variação média em relação à linha de base dos valores de hemoglobina por visita até a Semana 24.

Figura 3: Alteração média em relação à linha de base da hemoglobina por visita até a semana 24



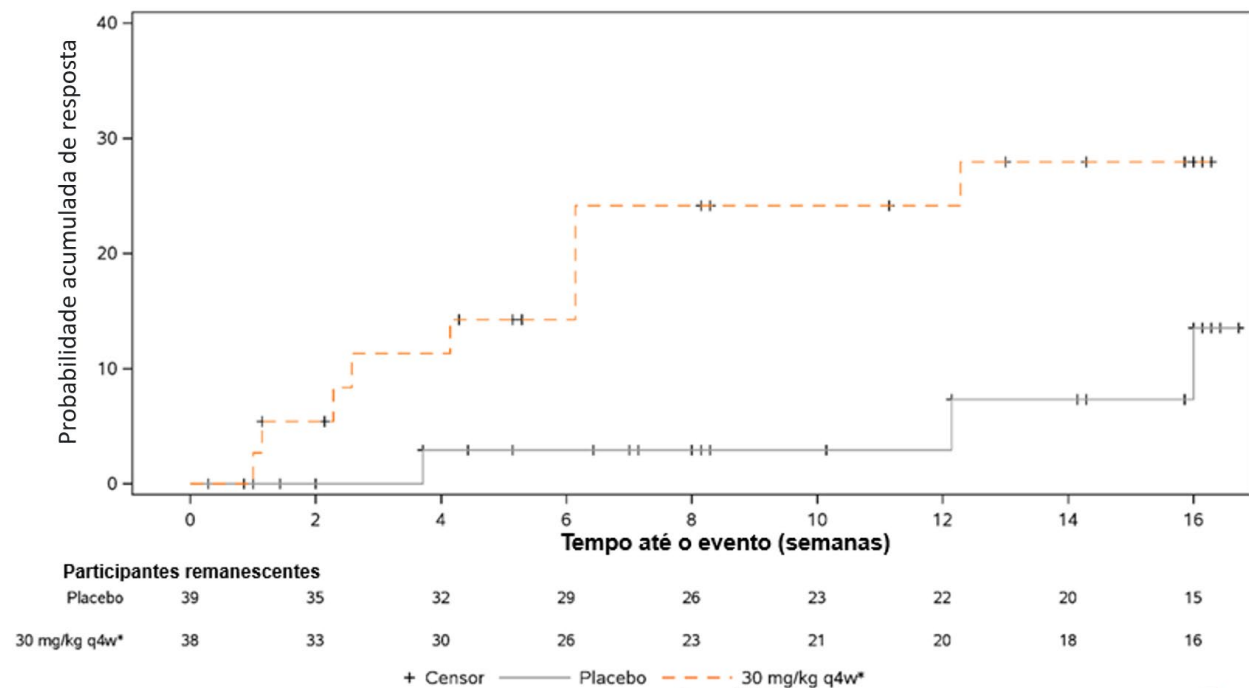
* Dose de **Imaavy®**

Na Semana 16 ou posteriormente, todos os pacientes tiveram a oportunidade de ser transferidos para a fase de extensão aberta (open-label) caso não estivessem atendendo aos critérios definidos no protocolo.

Para pacientes que interromperam o tratamento ou receberam terapia de resgate antes da 24ª semana, a alteração em relação ao valor basal foi definida como zero para todas as visitas subsequentes.

O tempo mediano até a primeira resposta de hemoglobina foi de 4,1 semanas (intervalo: 1 a 12) em pacientes tratados com **Imaavy**[®] 30 mg/kg a cada 4 semanas, comparado a 12,1 semanas (intervalo: 4 a 16) no grupo placebo. A Figura 4 mostra o tempo até a resposta duradoura de hemoglobina pelo método de Kaplan-Meier.

Figura 4: Tempo até a resposta duradoura de hemoglobina pelo método de Kaplan-Meier.



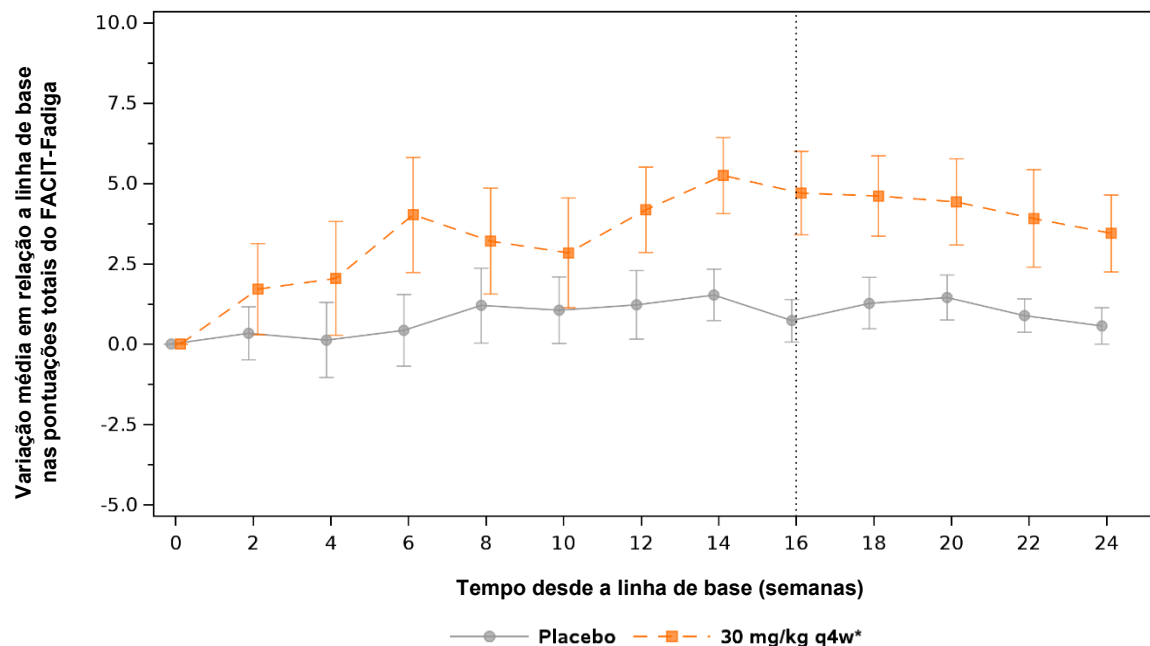
* Dose de **Imaavy**[®]

Os pacientes foram censurados no momento da descontinuação do tratamento, do início da terapia de resgate ou na Semana 16 para aqueles classificados como não-responsivo.

Para os pacientes que responderam durante o período duplo-cego, o nível de hemoglobina ≥ 10 g/dL e o aumento em relação à linha de base de ≥ 2 g/dL foram mantidos por um tempo mediano de 13,3 semanas (variação: 4 a 58 semanas) nos pacientes tratados com **Imaavy**[®] 30 mg/kg a cada 4 semanas, comparado a 4,9 semanas (variação: 4 a 16 semanas) no grupo placebo.

A variação média na pontuação do FACIT-Fadiga da linha de base até a Semana 24 foi de 3,4 (desvio padrão 7,3) em pacientes tratados com **Imaavy**[®] 30 mg/kg IV a cada 4 semanas, comparado a 0,6 (desvio padrão 3,4) no grupo placebo. A Figura 5 mostra a variação média em relação à linha de base nas pontuações totais do FACIT-Fadiga por visita até a Semana 24.

Figura 5: Variação média em relação à linha de base nas pontuações totais do FACIT-Fadiga por visita até a Semana 24.



* Dose de **Imaavy**®

Na Semana 16 ou posteriormente, todos os pacientes tiveram a oportunidade de ser transferidos para a fase de extensão aberta (open-label) caso não estivessem atendendo aos critérios definidos no protocolo.

Para pacientes que descontinuaram o tratamento ou receberam terapia de resgate antes da Semana 24, a mudança em relação à linha de base na pontuação do FACIT-Fadiga foi definida como zero para todas as visitas subsequentes.

Pontuação mais alta indica menor fadiga.

Dos pacientes em tratamento com prednisona (ou equivalente) na linha de base, aqueles tratados com **Imaavy**® 30 mg/kg IV a cada 4 semanas (N=26) apresentaram uma redução percentual média em relação à linha de base na dose média diária de prednisona (ou equivalente) de 15,1 % na Semana 24 da fase duplo-cego, comparado a 3,9 % no grupo placebo (N=28).

Pacientes tratados com **Imaavy**® 30 mg/kg IV a cada 4 semanas que continuaram o esquema de tratamento da fase duplo-cego no estudo de extensão aberta (OLE) apresentaram uma redução média absoluta em relação à linha de base de 8,9 mg na dose média diária de prednisona (ou equivalente) até a Semana 24 da OLE. A redução da dose de corticosteroides observada em pacientes tratados com nipocalimabe foi avaliada como desfecho secundário e ocorreu de forma dependente da resposta hematológica e das regras de redução gradual previstas no protocolo. Esses resultados devem ser interpretados como evidência complementar de suporte.

AHAI-Q

Pacientes Pediátricos (> 12 anos de idade)

A indicação em pacientes adolescentes com 12 anos de idade ou mais baseia-se em extrapolação de dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de eficácia observados em adultos, uma vez que estudos clínicos específicos em pacientes adolescentes com AHAI Q não foram conduzidos.

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde geral foi avaliada pelo questionário Short Form de 36 itens (SF-36) e pelo questionário EQ-5D-5L ao final do período duplo-cego. A variação média da linha de base até a Semana 24 no SF-36 Mental Component Score (composto por quatro domínios:

vitalidade, funcionamento social, papel emocional e saúde mental), em pacientes tratados com **Imaavy**[®], foi de 2,2 (DP 9,1) para 30 mg/kg a cada 4 semanas, comparado a -0,1 (DP 5,6) no grupo placebo.

A variação média da linha de base até a Semana 24 na Escala Visual Analógica do EQ-5D (EQ-5D VAS) foi de 6,0 (DP 16,1) para **Imaavy**[®] 30 mg/kg a cada 4 semanas, comparado a 1,8 (DP 7,4) no grupo placebo.

Referências Bibliográficas:

1. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, De Bleecker J, Yang H, Minks E, Park JS, Grudniak M, Smilowski M, Sevilla T, Hoffmann S, Sivakumar K, Suzuki Y, Youssef E, Sanga P, Karcher K, Zhu Y, Sheehan JJ, Sun H; Vivacity-MG3 Study Group. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2025 Feb;24(2):105-116.
2. Strober J, Black S, Ramchandren S, Bernes S, Uzawa A, Kimoto Y, Ishigaki K, Vu T, Huang D, Zhu Y, Sun H. Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 VIBRANCE-MG clinical study [abstract no. MG66]. *Muscle Nerve.* 2024;70(3):676.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Nipocalimabe é um anticorpo monoclonal de IgG1 totalmente humano que se liga ao sítio de ligação IgG Fc do receptor Fc neonatal (FcRn), com alta especificidade e alta afinidade tanto em pH neutro (extracelular) quanto ácido (intracelular) resultando na redução de IgG circulante incluindo IgG patogênica. Uma função primária do receptor Fc neonatal (FcRn) é servir como um receptor de reciclagem ou transcitose, contribuindo para a manutenção e homeostase da IgG sérica circulante.

Autoanticorpos de IgG patogênicos contribuem para a patologia da MGg e AHAI-Q.

Efeitos farmacodinâmicos

MGg

No Estudo 1 de MGg, o efeito farmacológico de nipocalimabe foi avaliado medindo-se a diminuição nos níveis séricos de IgG e nos níveis de auto anticorpos AChR e MuSK. Reduções máximas de IgG são esperadas aproximadamente uma semana após a administração de nipocalimabe. Após a primeira dose, a alteração média da redução total de IgG observada a partir da linha de base medida na Semana 2 foi de 75%. Com a dosagem subsequente a cada 2 semanas, a mediana da alteração de redução total de IgG pré-dose observada a partir da linha de base foi de aproximadamente 70% da Semana 4 a 24. As diminuições nos níveis de anticorpo AChR e MuSK seguiram um padrão similar.

AHAI-Q

No estudo AHAI-Q, o efeito farmacológico do nipocalimabe foi avaliado medindo-se a diminuição dos níveis séricos de IgG e dos níveis de autoanticorpos IgG anti-eritrócitos patogênicos. A redução mediana do IgG total na Semana 1 foi de 69%. Com doses subsequentes a cada 4 semanas, a redução mediana observada do IgG total em relação à linha de base variou entre aproximadamente 31% no pré-dose e 64% duas semanas após a dose, no período da Semana 4 até a Semana 24. Reduções nos autoanticorpos IgG patogênicos anti-hemácias foram observadas na Semana 1 e mantidas até a Semana 24.

Alterações relacionadas ao **Imaavy**[®] não foram observadas nos níveis totais de IgM, IgA ou IgE.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, há potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste. Adicionalmente, a incidência observada de positividade de anticorpo (incluindo anticorpo neutralizante) em um teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a incidência de anticorpos para nipocalimabe nos estudos descritos abaixo não deve ser comparada com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos.

MGg

Em pacientes adultos e adolescentes com MGg, 49,5% (48/97) e 20% (1/5), respectivamente, dos pacientes tratados com **Imaavy**[®] até a Semana 24 testaram positivo para anticorpos emergentes do tratamento com nipocalimabe com um método sensível e tolerante a fármacos. Os títulos de anticorpos para nipocalimabe foram baixos com a maioria (46 de 48) sendo $\leq 1:80$ nos pacientes adultos com MGg, enquanto um paciente adolescente com MGg que foi positivo para anticorpos para nipocalimabe teve o menor título de 1:10. A incidência global de anticorpos neutralizantes para nipocalimabe em pacientes adultos com MGg foi de 17,5% (17/97) e 0% (0/5) em pacientes adolescentes.

Não foi identificado efeito clinicamente relevante identificado de anticorpos incluindo anticorpos neutralizantes para nipocalimabe sobre farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do **Imaavy**[®].

AHAI-Q

Em pacientes adultos com AHAI-Q, 43% (31/72) tratados com **Imaavy**[®] até a Semana 24 testaram positivo para anticorpos emergentes do tratamento com nipocalimabe com um método sensível e tolerante a fármacos. Os títulos de anticorpos ao nipocalimabe foram baixos, com a maioria sendo $\leq 1:1.000$ nos pacientes adultos com AHAI-Q. A incidência global de anticorpos neutralizantes ao nipocalimabe em pacientes adultos com AHAI-Q foi de 24% (17/72).

Não foi identificado efeito clinicamente relevante dos anticorpos, incluindo os anticorpos neutralizantes, ao nipocalimabe em relação à farmacocinética, farmacodinâmica, segurança ou eficácia do **Imaavy**[®].

Propriedades farmacocinéticas

Após uma única infusão intravenosa de nipocalimabe em doses na faixa de 0,3 a 60 mg/kg em participantes saudáveis, $C_{\max}$ aumentou de uma maneira proporcional à dose enquanto ASC (área sob a curva) aumentou de uma maneira maior que o proporcional à dose.

Distribuição

O volume médio de distribuição foi de 1,1 a 2,7 L.

Metabolismo

Espera-se que nipocalimabe seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma maneira que a IgG endógena.

Eliminação

Nipocalimabe exibe farmacocinética dependente da concentração. Após uma única administração intravenosa (IV) de 15 mg/kg de nipocalimabe, a depuração média é de 0,0627 L/h e meia-vida é de 29,3 horas. O efeito farmacodinâmico dura mais tempo em relação à eliminação relativa de um anticorpo monoclonal (vide subitem "Propriedades farmacodinâmicas").

Linearidade

Nipocalimabe exibe farmacocinética não linear dependente da dose.

Análise farmacocinética da população

Uma análise farmacocinética populacional avaliando os efeitos da idade, sexo e raça não sugeriu qualquer impacto clinicamente significativo desses covariáveis sobre as exposições de nipocalimabe.

Populações especiais

População pediátrica (12-17 anos de idade)

MGg

Após as doses IV recomendadas de **Imaavy**[®] em indivíduos adolescentes de 12 a 17 anos de idade com MGg (n=5), as concentrações séricas de nipocalimabe em estado de equilíbrio observadas estavam dentro da faixa observada para indivíduos adultos com MGg.

AHAI-Q

É previsto que as concentrações séricas no estado de equilíbrio sejam semelhantes entre adultos e adolescentes de 12 a <18 anos com AHAI-Q.

Idosos (65 anos ou mais)

Não foram observadas diferenças aparentes na depuração e no volume de distribuição em pacientes ≥ 65 anos de idade em comparação com pacientes menores de 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Nos estudos clínicos de MGg (n=37) e AHAI-Q (n=49) houve 86 pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). Do total de pacientes tratados com **Imaavy**[®] em MGg, 12 tinham entre 65 e 74 anos e 6 tinham entre 75 e 84 anos. Do total de pacientes tratados com **Imaavy**[®] em AHAI-Q, 19 tinham entre 65 e 74 anos e 12 tinham entre 75 e 84 anos.

Os estudos clínicos de **Imaavy**[®] não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes adultos mais jovens.

Insuficiência renal

Nenhum estudo farmacocinético dedicado foi realizado em pacientes com insuficiência renal. Não se espera que a insuficiência renal afete a farmacocinética de nipocalimabe. Com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu participantes com insuficiência renal leve a grave, (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] de 22 a 204 mL/min/1,73 m²), a função renal não teve efeito clinicamente significativo na depuração de nipocalimabe. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Nenhum estudo farmacocinético dedicado foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. O **Imaavy**[®] não é metabolizado por enzimas do citocromo P450 e, portanto, não se espera que a insuficiência hepática afete a farmacocinética de **Imaavy**[®]. Com base em uma análise farmacocinética da população, que incluiu participantes com insuficiência hepática leve a moderada, não houve efeito clinicamente significativo na depuração de nipocalimabe. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Informações não clínicas

Os dados não clínicos revelam nenhum risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo parâmetros de farmacologia de segurança). A administração a macacos *cynomolgus* resultou na redução esperada em IgG.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos para avaliar o potencial de carcinogenicidade ou o potencial genotóxico não foram conduzidos com nipocalimabe.

Por ser um anticorpo, não se espera que o nipocalimabe interaja diretamente com o DNA.

Toxicologia reprodutiva

Não houve efeitos relacionados ao nipocalimabe em órgãos reprodutivos machos e fêmeas em macacos *cynomolgus* que se tornaram sexualmente maduros durante um estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas em doses até 20 vezes a dose de manutenção humana recomendada para MGg em uma base de mg/kg.

Fertilidade

A administração intravenosa de nipocalimabe (0, 20, 50, 100 ou 300 mg/kg) uma ou duas vezes por semana a macacos machos e fêmeas durante 26 semanas não resultou em efeitos adversos nos órgãos reprodutivos ao exame historiopatológico. A dose mais alta testada foi 20 vezes a dose de manutenção recomendada para humanos (15 mg/kg) com base em mg/kg.

Gravidez

A administração intravenosa de nipocalimabe (0, 100 ou 300 mg/kg) a macacas grávidas semanalmente, a partir do final da organogênese (45º dia de gestação) até o parto, resultou em isquemia placentária, associada à perda fetal e à diminuição dos níveis de IgG na prole em ambas as doses

testadas. Os níveis de IgG na prole retornaram aos níveis normais e não foram observados efeitos adversos na função imunológica 6 meses após o nascimento. As doses testadas são 6 e 20 vezes a dose de manutenção humana recomendada (15 mg/kg) com base em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Imaavy[®] é contraindicado em pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade grave ao nipocalimabe ou qualquer um dos excipientes em **Imaavy**[®]. As reações incluíram anafilaxia e angioedema (vide "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Imaavy[®] pode aumentar o risco de infecção, incluindo a ativação de infecções virais latentes, como herpes zoster (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Atrase a administração de **Imaavy**[®] em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida. Durante o tratamento com **Imaavy**[®], monitore sinais clínicos e sintomas de infecção. Se ocorrer uma infecção grave, administre o tratamento apropriado e considere suspender temporariamente o **Imaavy**[®] até que a infecção seja resolvida.

No Estudo 1 de MGg, a taxa geral de infecções foi comparável entre indivíduos no grupo **Imaavy**[®] e indivíduos no grupo placebo (42 (42,9%) em cada grupo). A maioria dos casos foi leve a moderada em gravidade e não levou à descontinuação de **Imaavy**[®].

Nos estudos clínicos controlados por placebo em AHAI Q, não foi observado um aumento consistente do risco de infecções em pacientes tratados com nipocalimabe em comparação ao placebo. Entretanto, devido ao tamanho amostral limitado, não é possível excluir completamente um risco aumentado, especialmente com uso prolongado.

Infecções Virais Latentes

Pacientes tratados com **Imaavy**[®] podem apresentar risco aumentado de ativação de infecções virais latentes, como herpes zoster (vide "9. REAÇÕES ADVERSAS"). No período de extensão do Estudo 1, houve 2 pacientes com reações adversas graves relacionadas à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), e 1 desses pacientes apresentou complicações fatais. Os pacientes com triagem positiva para hepatite foram excluídos do Estudo 1. Siga as diretrizes padrão de vacinação (vide "8. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO").

Imunizações

Os pacientes tratados com **Imaavy**[®] podem receber vacinas não vivas, conforme necessário, de acordo com as diretrizes de imunização. O impacto de nipocalimabe em uma resposta de vacina não viva dependente de células T (Tdap) ou independente de células T (PPSV23) foi avaliado em voluntários saudáveis (n=16). A administração de nipocalimabe com qualquer uma dessas vacinas foi bem tolerada. Os participantes do estudo foram capazes de montar uma resposta de IgG adequada específica a esses agentes de vacina.

A segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas ou vivas e a resposta à imunização com essas vacinas durante o tratamento com **Imaavy**[®] são desconhecidas. A imunização com vacinas vivas atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento com **Imaavy**[®]. Avaliar a necessidade de administrar imunizações vivas atenuadas e vivas adequadas para a idade de acordo com as diretrizes de imunização antes do início do tratamento com **Imaavy**[®].

Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de **Imaavy**[®].

Informe ao seu paciente que, durante o tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Hipersensibilidade

A administração de **Imaavy**[®] pode resultar em reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária e eczema. A maioria das reações de hipersensibilidade foi não grave, leve ou moderada e não levou à descontinuação do tratamento. Através do programa de desenvolvimento clínico de **Imaavy**[®], que inclui múltiplas áreas de doença, foi relatado um caso isolado de anafilaxia.

Monitore o paciente durante 30 minutos após cada infusão (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Se ocorrer uma reação de

hipersensibilidade durante a administração, interrompa a infusão de **Imaavy**[®] e institua medidas de suporte apropriadas, se necessário. **Imaavy**[®] é contraindicado em pacientes com um histórico de hipersensibilidade grave ao nipocalimabe ou qualquer um dos excipientes de **Imaavy**[®] (vide "4. CONTRAINDICAÇÕES").

Reações relacionadas à infusão

A administração de **Imaavy**[®] pode resultar em reações relacionadas à infusão, incluindo dor de cabeça, erupção cutânea, náuseas, fadiga, tontura, calafrios e eritema. A maioria das reações relacionadas à infusão foi não grave, leve a moderada e não levou à descontinuação do tratamento. Interrompa a infusão de **Imaavy**[®] e institua medidas de suporte apropriadas se ocorrerem sinais de uma reação grave relacionada à infusão.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas

Imaavy[®] não tem nenhuma influência ou tem influência desprezível na capacidade de conduzir e usar máquinas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Resumo do risco

Há dados limitados sobre o uso de **Imaavy**[®] em gestantes para fundamentar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos.

Não houve evidência de efeitos adversos diretos no desenvolvimento fetal após a administração de nipocalimabe em macacas grávidas; no entanto, efeitos adversos na placenta foram associados à perda fetal em ambas as doses testadas (vide subitem "Informações não clínicas").

O risco basal de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações apresentam risco basal de defeitos congênitos, perda ou outros desfechos adversos. Na população geral dos EUA, a taxa estimada de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Há um estudo de segurança na gravidez para **Imaavy**[®]. Se o **Imaavy**[®] for administrado durante a gravidez, ou se uma paciente engravidar durante o tratamento com **Imaavy**[®], os profissionais de saúde devem relatar a exposição ao **Imaavy**[®] entrando em contato com o InfoCenter da J&J Innovative Medicine pelo telefone 08007011851 ou pelo site <https://innovativemedicine.jnj.com/brasil/>.

Considerações Clínicas

Reações Adversas Fetais/Neonatais

Os anticorpos monoclonais são cada vez mais transportados através da placenta à medida que a gravidez avança, com a maior quantidade transferida durante o terceiro trimestre. Como o **Imaavy**[®] reduz a concentração sérica de IgG materna e impede a transferência de IgG da placenta para o feto, a imunidade passiva do bebê pode ser reduzida por 6 meses ou mais; portanto:

- Monitore o desenvolvimento de infecções graves.
- A eficácia das vacinas pode ser reduzida.
- Considere os riscos e benefícios antes de administrar vacinas vivas a bebês expostos ao **Imaavy**[®] no útero.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O nipocalimabe é excretado no colostro humano e no leite materno, com base em dados limitados de um estudo experimental com 13 gestantes que receberam nipocalimabe durante a gestação, no qual o colostro e o leite materno foram avaliados nos primeiros 8 dias após o nascimento. Não há dados suficientes sobre o efeito do **Imaavy**[®] em lactentes. Não há dados sobre o efeito do nipocalimabe na produção de leite. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe de usar **Imaavy**[®] e quaisquer potenciais efeitos adversos do **Imaavy**[®] no lactente ou da condição materna subjacente.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacocinéticas

Efeito de **Imaavy**[®] em outros medicamentos

O uso concomitante de **Imaavy**[®] pode reduzir a exposição sistêmica de medicamentos que se ligam ao FcRn humano (por exemplo, produtos de imunoglobulina G [IgG], anticorpos monoclonais à base de IgG, derivados de anticorpos contendo o domínio Fc humano da subclasse de IgG ou proteínas de fusão Fc). Em estudos clínicos de interação com medicamentos em participantes saudáveis, o nipocalimabe reduziu as exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ e ASC) de fremanezumabe e etanercepte.

Quando o uso concomitante a longo prazo de tais medicamentos é essencial para o tratamento do paciente, monitore de perto a eficácia reduzida de tais medicamentos e considere descontinuar o **Imaavy**[®] ou usar terapias alternativas (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas").

Quando coadministrado com fremanezumabe em participantes saudáveis, **Imaavy**[®] reduziu as exposições sistêmicas ($C_{\text{máx}}$ e ASCs) de fremanezumabe em 42% e 66%, respectivamente. Quando **Imaavy**[®] foi administrado 14 dias após a dosagem de fremanezumabe, a $C_{\text{máx}}$ não foi alterada, enquanto a ASC foi reduzida em 53%.

Quando coadministrado com etanercepte em participantes saudáveis, **Imaavy**[®] reduziu a $C_{\text{máx}}$ em cerca de 8% e a ASC em cerca de 28% do etanercepte.

Efeitos de outros medicamentos sobre **Imaavy**[®]

Em um estudo de interação clínica com medicamentos em participantes saudáveis avaliando o efeito da hidroxicloroquina (HCQ) na farmacodinâmica **Imaavy**[®], a redução de IgG após a administração de **Imaavy**[®] foi comparável com e sem coadministração de HCQ.

Substratos do citocromo P450

Nipocalimabe não é metabolizado por enzimas do citocromo P450; portanto, as interações com medicamentos concomitantes que são substratos, indutores ou inibidores de enzimas do citocromo P450 são improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Imaavy[®] deve ser armazenado em geladeira em temperatura de 2 °C a 8 °C. Não congelar. Não agitar. Proteger da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O prazo de validade de **Imaavy**[®] é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

A solução diluída preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for usada imediatamente, após a preparação, manter a solução diluída em geladeira de 2 °C a 8 °C por 24 horas, com mais 12 horas de armazenamento à temperatura ambiente, incluindo tempo de infusão, de 15 °C a 30 °C. Não congelar.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Antes de usar, observe a aparência do medicamento.

Aparência física

A solução para diluição para infusão é uma solução incolor a ligeiramente acastanhada, transparente a ligeiramente opalescente fornecida em um frasco de dose única para infusão após diluição.

A solução após diluição tem de ser uma solução uniforme, sem partículas ou descoloração.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vacinação recomendada

Avalie a necessidade de administrar vacinas apropriadas para a idade, de acordo com as diretrizes de imunização, antes de iniciar o tratamento com **Imaavy**[®]. Como o **Imaavy**[®] causa redução transitória nos níveis de IgG, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante o tratamento com **Imaavy**[®] (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Dosagem

O tratamento com **Imaavy**[®] deve ser administrado por um profissional de saúde.

MGg

Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a < 18 anos)

Tabela 6: MGg – Regime de doses recomendado

Dose Inicial	Doses de manutenção
.30 mg/kg administrado por aproximadamente 30 minutos	.15 mg/kg administrado por aproximadamente 15 minutos e a cada 2 semanas subsequentes

AHAI-Q

Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a < 18 anos)

Tabela 7: AHAI-Q – Regime de doses recomendado

Dose inicial	Doses de manutenção
.30 mg/kg administrado por aproximadamente 30 minutos	.30 mg/kg administrado por aproximadamente 15 minutos e a cada 4 semanas subsequentes

Populações especiais

População pediátrica (abaixo de 12 anos de idade)

A segurança e eficácia de **Imaavy**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Não podem ser feitas recomendações de dosagem (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas").

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças aparentes na depuração e no volume de distribuição em indivíduos com ≥ 65 anos de idade em comparação com indivíduos com menos de 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para indivíduos idosos (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Os estudos clínicos de **Imaavy**[®] não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes adultos mais jovens.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Imaavy**[®] não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Imaavy**[®] não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática (vide subitem "Propriedades farmacocinéticas"). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Dose(s) esquecidas(s)

Se uma consulta de infusão programada for perdida, a dose de **Imaavy**[®] deve ser administrada o mais rápido possível. Retomar a dosagem, mantendo o intervalo de tratamento.

Preparação/Administração

Antes da administração, os frascos de dose única **Imaavy**[®] exigem diluição com 100 mL ou 250 mL em cloreto de sódio para injeção, USP (vide subitem "Preparação"). Administrar apenas através de infusão intravenosa.

Preparação

Prepare a solução para infusão usando técnica asséptica da seguinte forma:

- Calcule a dosagem (mg), o volume total necessário do medicamento (mL) da solução de **Imaavy**[®] e o número de frascos de **Imaavy**[®] necessários com base no peso atual do paciente (vide "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"). Cada frasco de dose única de **Imaavy**[®] está a uma concentração de 185 mg/mL.
- Verifique se a solução em cada frasco é incolor a ligeiramente acastanhada e isenta de partículas visíveis. Não use se houver partículas visíveis ou se a solução estiver descolorida (qualquer coloração diferente de incolor a ligeiramente acastanhada).
- Retire suavemente o volume calculado da solução de **Imaavy**[®] do(s) frasco(s). Descarte qualquer porção não utilizada dos frascos.
- Dilua o volume total retirado de **Imaavy**[®] adicionando-o a um recipiente de infusão de:
 - 250 mL de cloreto de sódio para injeção, USP a 0,9% para pacientes que pesam 40 kg ou mais, ou
 - 100 mL de cloreto de sódio para injeção, USP a 0,9% para pacientes que pesam menos de 40 kg.
- Use apenas recipientes de infusão feitos de poliolefina, polipropileno ou cloreto de polivinila.
- Inverta suavemente o recipiente de infusão pelo menos dez vezes para misturar a solução. Não agite.
- Verifique se uma solução uniforme foi alcançada por inspeção visual. Não use se houver partículas ou descoloração. Descarte o frasco adequadamente.

Condições de armazenamento da solução diluída

A solução diluída preparada deve ser administrada imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, vide "7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO" para informações sobre o armazenamento da solução de diluição.

Administração

- Administrar a solução diluída por infusão intravenosa usando um conjunto de infusão com um filtro estéril interno ou adicionado, não pirogênico, de baixa ligação à proteína produzido a partir de polietersulfona ou filtro de polissulfona (tamanho de poro 0,2 micrômetro ou menos). Os conjuntos de administração devem ser feitos de polibutadieno, polietileno, poliuretano, polipropileno ou cloreto de polivinila.
- Não infundir **Imaavy**[®] concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
- Administrar a infusão de **Imaavy**[®] por via intravenosa ao longo de aproximadamente 30 minutos para a dose inicial e aproximadamente 15 minutos para doses subsequentes.
- Se ocorrer uma reação adversa durante a administração de **Imaavy**[®], a infusão pode ser retardada ou interrompida a critério do médico.
- Monitore o paciente durante 30 minutos após cada infusão quanto a sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade ou relacionada à infusão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, são apresentadas reações adversas. As reações adversas são eventos adversos que foram considerados como estando razoavelmente associados ao uso de nipocalimabe com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com nipocalimabe não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Adicionalmente, devido ao fato de que os estudos

clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reação adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência em estudos clínicos em pacientes adultos

MGg

Em um estudo controlado por placebo (Estudo MGg 1) em pacientes adultos com MGg, 98 pacientes receberam **Imaavy**[®] 15 mg/kg (após 30 mg/kg de dose inicial) (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). Desses pacientes, aproximadamente 67% eram do sexo feminino, 67% eram brancos. A média de idade no estudo foi de 53 anos (faixa de 20 a 81).

As reações adversas de um estudo clínico controlado por placebo duplo-cego de fase 3 em MGg estão listadas na Tabela 8 abaixo, classificadas pela *MedDRA System Organ Class*. Dentro de cada *System Organ Class*, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro.

As categorias de frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $1/10$), incomum ($\geq 1/1\,000$ a $1/100$) ou rara ($\geq 1/1\,000$ a $1/10\,000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de diminuição da gravidade.

Tabela 8: Reações adversas ($\geq 5\%$) observadas no Estudo 1 (período DB) em pacientes tratados com Imaavy[®] e mais frequentes que no Placebo no Estudo 1 de MGg (População de Segurança)

Grupos Sistêmicos	Reação adversa	Imaavy [®] (N=98) N (%)	Categoria de frequência	Placebo (N=98) N (%)	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia ^a	6	Comum	4	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ^a	8	Comum	3	Comum
	Diarreia	7	Comum	3	Comum
	Náuseas	5	Comum	2	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico ^a	12	Muito comum	2	Comum
	Pirexia	7	Comum	1	Comum
	Reação de hipersensibilidade ^b	8	Comum	7	Comum
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório ^c	18	Muito comum	13	Muito comum
	Infecção do trato urinário ^a	6	Comum	3	Comum
	Herpes zoster e Herpes simplex ^d	6	Comum	2	Comum
	Infecção oral ^c	5	Comum	3	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Espasmos musculares	12	Muito comum	3	Comum
	Dor nas costas	8	Comum	5	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	5	Comum	1	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	5	Comum	2	Comum
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	7	Comum	3	Comum
Vasculopatias	Hipertensão ^a	5	Comum	2	Comum

Inclui os seguintes termos reportados em pacientes tratados com **Imaavy**[®]:

^a outros termos relacionados

^b angioedema, dermatite atópica, eczema, inchaço gengival, erupção cutânea (e outros termos relacionados), urticária

^c COVID-19 (e outros termos relacionados), pneumonia, bronquite, pneumonia bacteriana

^d Herpes simplex, Herpes oral, Herpes zoster oticus, Herpes zoster

^e glossite, candidíase oral, pericoronite, pulpitis dentária, abscesso dentário, infecção dentária

AHAI-Q

Na fase duplo-cego do Estudo AHAI-Q e em seu estudo de extensão, a segurança de **Imaavy**[®] foi avaliada em 113 pacientes adultos com AHAI-Q que receberam pelo menos uma dose de **Imaavy**[®]. Destes pacientes, 84 receberam **Imaavy**[®] por pelo menos 6 meses, e 49 receberam **Imaavy**[®] por pelo menos 12 meses. A duração mediana do tratamento foi de 44 semanas.

Na fase duplo-cego do Estudo AHAI-Q, 78 pacientes receberam **Imaavy**[®] nas doses de 30 mg/kg a cada 4 semanas, 15 mg/kg a cada 2 semanas ou 30 mg/kg a cada 2 semanas (vide "2. RESULTADOS DE EFICÁCIA"). Dentre esses 78 pacientes, aproximadamente 56% eram do sexo feminino, 46% eram brancos, 36% eram asiáticos, 1,3% eram negros ou afro-americanos, 17% eram de outra raça ou raça não informada e 9% eram de etnia hispânica ou latina.

Reações adversas que ocorreram no Estudo AHAI-Q em pelo menos 5% dos pacientes tratados com **Imaavy**[®] e com maior frequência do que no placebo estão resumidas na Tabela 9. As reações adversas mais comuns (relatadas em pelo menos 10% dos pacientes tratados com **Imaavy**[®]) foram edema periférico, diarreia e pirexia (febre).

As reações adversas de um estudo clínico controlado por placebo duplo-cego de fase 3 em AHAI-Q estão listadas na Tabela 9 abaixo, classificadas pela *MedDRA System Organ Class*. Dentro de cada *System Organ Class*, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro.

As categorias de frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $1/10$), incomum ($\geq 1/1\,000$ a $1/100$) ou rara ($\geq 1/1\,000$ a $1/1\,000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de diminuição da gravidade.

Tabela 9: Reações Adversas ($\geq 5\%$) em Pacientes Tratados com **Imaavy[®] e com Maior Frequência do que no Placebo no Estudo AHAI-Q (População de segurança)**

Grupos Sistêmicos	Reação adversa	Imaavy [®] (N=78) N (%)	Categoria de frequência	Placebo (N=39) N (%)	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	12	Muito Comum	8	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico ^a	12	Muito comum	2,6	Comum
	Pirexia (febre)	10	Muito Comum	2,6	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	9	Comum	8	Comum
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário ^b	9	Comum	5	Comum

^a Inclui edema periférico, edema e edema generalizado.

^b Inclui infecção do trato urinário, pielonefrite e infecção bacteriana do trato urinário.

Pneumonia foi relatada em 5% dos pacientes tratados com **Imaavy**[®] e em 5% dos pacientes que receberam placebo. Reações adversas relatadas em $\geq 1\%$ e $< 5\%$ dos pacientes no estudo AHAI-Q foram náusea (3,8% dos pacientes no grupo **Imaavy**[®] e 2,6% dos pacientes no grupo placebo) e insônia (1,3% dos pacientes no grupo **Imaavy**[®] e 0% dos pacientes no grupo placebo).

Resultados laboratoriais

Lipídios aumentados

MGg

Em pacientes que receberam nipocalimabe no Estudo MGg 1, foram observados aumentos no colesterol total em jejum, HDL e LDL. A alteração média da linha de base atingiu o pico na Semana 4, então diminuiu e foi planificada pela Semana 24 para um aumento médio de 14 mg/dL, 5 mg/dL e 7 mg/dL, respectivamente.

AHAI-Q

Em pacientes que receberam nipocalimabe no estudo de AHAI-Q, foram observados aumentos no colesterol total, HDL e LDL em jejum. A mudança média em relação ao valor basal atingiu o pico entre a Semana 4 e a Semana 12, diminuindo posteriormente e estabilizando-se até a Semana 24, resultando em um aumento médio de, respectivamente, 6 mg/dL, 2,7 mg/dL e 4,2 mg/dL.

Pacientes pediátricos com MGg

A segurança de **Imaavy**[®] foi avaliada em um estudo aberto de pacientes adolescentes (12 anos ou mais, n=7) com MGg (Estudo 2) por até 24 semanas. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi similar ao perfil de segurança de estudos em adultos com MGg.

Aviso: Este medicamento é um novo medicamento e, embora estudos tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicado e usado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos através do Sistema VigiMed, disponível no Portal Anvisa.

10. SUPERDOSE

Overdose

Doses únicas de até 60 mg/kg foram administradas por via intravenosa em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. Não há sinais específicos conhecidos e sintomas de overdose com nipocalimabe.

Tratamento

Os pacientes devem ser monitorados quanto a reações adversas, e o tratamento sintomático e de apoio adequado deve ser iniciado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3448

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg – Alemanha

Embalado (secundário) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos, Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041 – São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Innovative Medicine
InfoCenter

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/08/2026.



CCDS 2602

VPS TV 3.0

HISTÓRICO DE BULAS										
	Dados da submissão eletrônica			Dados da petição que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Produto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Imaavy (nipocalimabe)	01/09/2025	1162848/25-1	10463 - PRODUTOS BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	30/10/2024	1501885/24-7	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - Anticorpos monoclonais	01/09/2025	VPS: Todos VP: Todos	VP TV 1.0/VPS TV 1.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML
Imaavy (nipocalimabe)	29/06/2026	0638706/26-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/11/2025	1484054/25-5	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 70. ALTERAÇÃO DO PRAZO DE VALIDADE DO PRODUTO	01/06/2026	VPS: 7 VP: -	VP TV 2.0/VPS TV 2.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML
Imaavy (nipocalimabe)	xx/xx/xxxx	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/02/2026	0183514/26-2	11967 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24/08/2026	VPS: 1,2,3,5,6,8,9. VP: 1,2,6,7	VP TV 3.0/VPS TV 3.0	10 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 3,0 ML 90 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1,7 ML