

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Casgevy 4 – 13×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Casgevy [екзагамглоген автотемцел (exagamglogene autotemcel)] е популация от генетично модифицирани автоложни клетки, обогатена с CD34⁺ клетки, която съдържа хемопоеитични стволови и прогениторни клетки (haematopoietic stem and progenitor cells, HSPC), редактирани *ex vivo* чрез технологията CRISPR/Cas9 в еритроидно специфичния усилващ участък (енхансер) на гена *BCL11A*.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки специфичен за пациента флакон Casgevy съдържа екзагамглоген автотемцел при определена концентрация на генетично модифицирана автоложна популация, обогатена с CD34⁺ клетки, като концентрацията зависи от партидата. Лекарственият продукт е опакован в един или повече флакони, като цяло съдържащи инфузионна дисперсия $4-13 \times 10^6$ клетки/ml жизнеспособна популация, обогатена с CD34⁺ клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Всеки флакон съдържа 1,5 до 20 ml инфузионна дисперсия.

Информацията относно количеството лекарствен продукт, включваща броя флакони (вж. точка 6), които трябва да се приложат, е предоставена в Информационния лист на партидата (Lot information sheet, LIS), поставен в капака на криоконтейнера, използван за транспортиране.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 50 mg диметил сулfoxид (dimethyl sulfoxide, DMSO) на ml.

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Полупрозрачна клетъчна инфузионна дисперсия без чужди частички.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

β-таласемия

Casgevy е показан за лечението на трансфузионно зависима β-таласемия (transfusion-dependent β-thalassemia, TDT) при пациенти на възраст 12 и повече години, за които трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell, HSC) е подходяща и няма подходящ роднина донор на HSC със съвместимост по отношение на човешките левкоцитни антигени (human leukocyte antigen, HLA).

Сърповидно-клетъчна болест

Casgevy е показан за лечението на тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (sickle cell disease, SCD) при пациенти на възраст 12 и повече години с рецидивиращи вазооклузивни кризи (vaso-occlusive crises, VOC), за които трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (HSC) е подходяща и няма подходящ роднина донор на HSC със съвместимост по отношение на човешките левкоцитни антигени (HLA).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Casgevy трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар с опит в трансплантацията на HSC и лечението на пациенти с β-хемоглобинопатии и обучен в прилагането на лекарствения продукт и грижите за пациентите, лекувани с него.

Преди започване на мобилизация, афереза и миелоаблативно кондициониране потвърдете дали трансплантацията на хемопоеични стволови клетки е подходяща за пациента.

Дозировка

Casgevy е предназначен за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от единична доза, която съдържа инфузионна дисперсия на жизнеспособни CD34⁺ клетки в един или повече флакони.

Минималната препоръчителна доза Casgevy е 3×10^6 CD34⁺ клетки/kg телесно тегло.

Вижте придружаващия Информационен лист на партидата (LIS) за допълнителна информация относно дозата.

Мобилизация и афереза

Необходимо е пациентите да бъдат подложени на мобилизация на CD34⁺ HSPC клетки, последвана от афереза, за да се изолират CD34⁺ клетките за производството на лекарствения продукт.

Максимизирайте събирането на CD34⁺ клетките за производство на продукта по време на всеки цикъл на мобилизация и афереза. Направете събиране на клетки за производство на продукта в 2 последователни дни на цикъл, ако е клинично поносимо. За производство на продукта се препоръчва целта за събиране като цяло да бъде най-малко 20×10^6 CD34⁺ клетки/kg. Събраните клетки трябва да се изпратят за производство на продукта дори и да не бъде достигната целта за събирането им. Освен това е необходимо да се съберат най-малко 2×10^6 CD34⁺ клетки/kg като резерв от немодифицирани спасителни клетки. Ако е необходимо, резервът от спасителни клетки може да се събере на третия ден.

Ако минималната доза Casgevy не бъде постигната след първоначалното производство на лекарствения продукт, пациентът ще трябва да бъде подложен на допълнителни цикли на мобилизация и афереза, за да се получат повече клетки за производство на допълнително количество от продукта. Всеки цикъл на мобилизация и афереза трябва да се извършва през минимум 14 дни.

Необходимо е да се събере резерв от $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg немодифицирани спасителни клетки от пациента, които да бъдат криоконсервирани преди миелоаблативно кондициониране и инфузията на Casgevy.

Немодифицираните клетки може да са необходими за спасително лечение при някои от следните условия: компрометиране на Casgevy след започване на миелоаблативното кондициониране и преди инфузията на Casgevy; неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC или загуба на присадката след инфузията на Casgevy.

Вижте точка 5.1 за описание на схемата за мобилизация, използвана в клиничното проучване. Вижте Кратката характеристика на продукта за лекарствения(ите) продукт(и) за мобилизация преди лечението с Casgevy.

β -таласемия

Преди процедурата на афереза се препоръчва пациентите да получат трансфузия(и) на червени кръвни клетки (red blood cell, RBC) с цел поддържане на общата концентрация на хемоглобина (Hb) ≥ 11 g/dl.

Сърповидно-клетъчна болест

Преди аферезата се препоръчва пациентите да получат обмен на RBC или обикновена(и) трансфузия(и) с цел запазване на нивата на хемоглобин S (HbS) $< 30\%$ от общия Hb, като общата концентрация на Hb се запази ≤ 11 g/dl.

Модифициращите заболяването терапии (напр. хидроксиурея/хидроксикарбамид, кризанлизумаб, вокселотор) трябва да бъдат преустановени 8 седмици преди планираното начало на мобилизацията и кондиционирането.

Гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) не трябва да се прилага за мобилизация при пациенти със сърповидно-клетъчна болест.

Предварително лечение (кондициониране)

Преди инфузия на Casgevy трябва да се направи пълно миелоаблативно кондициониране. Не трябва да се започва кондициониране, докато в сертифицирания медицински център не се получи пълният комплект от флакони, представляващ цялата доза Casgevy, и не бъде потвърдено наличието на събрания резерв от немодифицирани CD34⁺ клетки. Вижте точка 5.1 за описание на схемата на кондициониране, използван в клиничното проучване. Вижте Кратката характеристика на продукта на лекарствения(ите) продукт(и) за миелоаблативното кондициониране преди лечението.

β -таласемия

Препоръчва се пациентите да поддържат обща концентрация на Hb ≥ 11 g/dl в продължение на 60 дни преди миелоаблативното кондициониране.

Сърповидно-клетъчна болест

Препоръчва се пациентите да получат обмен на RBC или обикновена(и) трансфузия(и) най-малко 8-те седмици преди началото на миелоаблативното кондициониране с цел поддържане на нивата на HbS $< 30\%$ от общия Hb, като се запази общата концентрация на Hb ≤ 11 g/dl. При започване на обмена на червени кръвни клетки или обикновени трансфузии преустановете модифициращите заболяването терапии (напр. хидроксиурея/хидроксикарбамид, кризанлизумаб, вокселотор).

Желязо-хелатиращата терапия трябва да се преустанови най-малко 7 дни преди миелоаблативното кондициониране.

Трябва да се обмисли и профилактика за гърчове. Вижте Кратката характеристика на продукта на използвания лекарствен продукт за миелоаблативно кондициониране за информация относно лекарствените взаимодействия.

Трябва да се помисли за профилактика на хепатално венооклузивно заболяване (veno-occlusive disease, VOD)/хепатален синусоидален обструктивен синдром в съответствие с институционалните насоки.

Преди започване на схемата на миелоаблативно кондициониране потвърдете наличността на пълния комплект от флакони, представляващи дозата Casgevy, и немодифицирани спасителни клетки. Вижте Информационния лист на партидата (LIS), предоставена с пратката на продукта, за потвърждение на броя флакони и общата доза Casgevy.

Премедикация

Препоръчително е да се прилага премедикация с парацетамол и дифенхидрамин или еквивалентни лекарствени продукти преди инфузията на Casgevy в съответствие с институционалните насоки, за да се намали рискът от свързана с инфузията реакция.

Специални популации

Пациенти на възраст 35 и повече години

Casgevy не е проучван при пациенти > 35-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на Casgevy в тази популация не са установени. Ползата от лечението при отделните пациенти трябва да бъде разгледана спрямо рисковете от трансплантацията на HSC.

Бъбречно увреждане

Casgevy не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, дефинирано като изчислена скорост на гломерулна филтрация < 60 ml/min/1,73 m². Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Casgevy не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Casgevy при пациенти на възраст < 12 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти, серопозитивни за човешкия имунодефицитен вирус (human immunodeficiency virus, HIV), вируса на хепатит В (hepatitis B virus, HBV) или вируса на хепатит С (hepatitis C virus, HCV)

Casgevy не е проучван при пациенти с HIV-1, HIV-2, HBV или HCV. Извършете скрининг за HIV-1, HIV-2, HBV и HCV и всякакви други инфекциозни агенти в съответствие с местните насоки преди събирането на клетки за производство. Casgevy не трябва да се употребява при пациенти с активен HIV-1, HIV-2, HBV или HCV.

Пациенти с предишна трансплантация на HSC

Casgevy не е проучван при пациенти, които са получили предишна алогенна или автоложна трансплантация на HSC. Не се препоръчва лечение с Casgevy при тези пациенти.

Начин на приложение

Casgevy е само за интравенозно приложение.

След завършване на схемата на миелоаблативно кондициониране трябва да изминат минимум 48 часа преди инфузията на Casgevy. Casgevy трябва да се приложи в интервал от минимум 48 часа и максимум 7 дни след последната доза миелоаблативно кондициониране.

Преди размразяване и приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху флакона(ите) Casgevy и придружаващата документация. Общият брой флакони, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в Информационния лист на партидата (LIS) (вж. точка 4.4).

Casgevy се прилага като интравенозен болус чрез централен венозен катетър. Инфузията на Casgevy трябва да приключи колкото е възможно по-бързо и не повече от 20 минути след размразяване. В случай, че са предоставени повече от един флакон, **трябва да се приложат всички флакони**. Трябва да се влее целият обем на всеки флакон.

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките при случайна експозиция и изхвърлянето на Casgevy, вижте точка 6.6.

След приложението на Casgevy

След инфузията на Casgevy трябва да се следват стандартните процедури за наблюдение и лечение на пациента след трансплантация на HSC, включително наблюдение на пълната кръвна картина и нуждите от трансфузия.

Кръвните продукти, необходими за първите 3 месеца след инфузията на Casgevy, трябва да бъдат облъчени.

Може да се наложи възобновяване на хелатирането на желязото след инфузията на Casgevy. Избягвайте употребата на не-миелосупресивни хелатори на желязото за най-малко 3 месеца и употребата на миелосупресивни хелатори на желязото за най-малко 6 месеца след инфузията на Casgevy. Вместо хелатиране на желязото може да бъде използвана флеботомия, когато това е подходящо (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията на лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки за лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране.

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерни терапии на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на лекарствения продукт.

Автоложна употреба

Casgevy е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Casgevy не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и Информационния лист на партидата (LIS) не съвпада с идентификаторите на пациента.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Casgevy е тестван за стерилност, микоплазми и ендотоксини, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Casgevy, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Реакции на свръхчувствителност

Има потенциална възможност за реакции на свръхчувствителност с Casgevy, включително поради Cas9. Може да възникнат сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, дължащи се на диметил сулфоксид (DMSO) или декстран 40 в Casgevy. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на инфузията и след нея. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечен пулс и кислородна сатурация) и появата на каквито и да било симптоми трябва да се проследяват преди началото на инфузията и приблизително на всеки 30 минути от вливането на първия флакон Casgevy до 2 часа след последния флакон Casgevy.

Потенциален неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC

Неуспехът на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC е потенциален риск при трансплантацията на хемопоеични стволови клетки, дефиниран като непостигане на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC след инфузията на Casgevy, и налагащ употребата на немодифицирани спасителни CD34⁺ клетки. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за абсолютния брой неутрофили (absolute neutrophil counts, ANC) и при инфекции трябва да се полагат грижи според стандартните насоки и медицинската преценка. В случай на неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC на пациентите трябва да бъде направена инфузия на спасителни CD34⁺ клетки (вж. точка 4.8).

Забавено възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC

Наблюдавана е по-продължителна медиана на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC при лечението с Casgevy в сравнение с трансплантацията на алогенните HSC. Съществува повишен риск от кървене, докато се постигне възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за кървене според стандартните насоки и медицинската преценка. Трябва да се проверява често броят на тромбоцитите, докато се постигне възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC. Когато възникнат клинични симптоми, предполагащи кървене, трябва да се определи броят на кръвните клетки и да се извършат други подходящи изследвания (вж. точка 4.8).

Риск от недостатъчна мобилизация/афереза при пациенти със SCD

Пациентите със SCD може да се нуждаят от повече цикли на мобилизация и афереза в сравнение с пациентите с TDT и са в по-висок риск от недостатъчна мобилизация/афереза. Вижте точка 4.2 за препоръчителните таргетни показатели за общия брой събрани CD34⁺ клетки. Вижте точка 5.1 за информацията относно средния брой цикли на мобилизация и афереза и общия процент на прекъсване.

Онкогенеза, свързана с редактиране на гените

В клиничните проучвания с Casgevy не се съобщават случаи на миелодисплазия, левкемия или лимфома. Съществува теоретичен риск от онкогенеза, свързана с редактиране на гените. Наблюдавайте пациентите най-малко ежегодно (включително пълна кръвна картина) в продължение на 15 години след лечението с Casgevy. Ако бъдат открити миелодисплазия, левкемия или лимфома, обърнете се към локалния представител на притежателя на разрешението за употреба, който да определи подходящите проби за анализ.

Имуногенност

В клиничните проучвания с Casgevy не са наблюдавани имуномедирирани реакции. Не е известно дали предварително образуваните антитела към Cas9, включително след скорошна инфекция със *Streptococcus pyogenes*, могат да доведат до имуномедирирани реакции и/или клирънс на клетки с остатъчен Cas9.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Casgevy, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Дългосрочно проследяване

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани ежегодно (включително с пълна кръвна картина) в съответствие със стандартните насоки и медицинската преценка. Очаква се пациентите да бъдат включени в схема за дългосрочно проследяване, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Casgevy.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 5,3 mg до 70 mg натрий във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,3 до 4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се има предвид взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ на лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране.

Не са провеждани официални проучвания за лекарствените взаимодействия. Не се очаква Casgevy да си взаимодейства с чернодробните ензими от групата на цитохром P-450 или лекарствени транспортери.

Употребата на хидроксиурея/хидроксикарбамид трябва да бъде спряна най-малко 8 седмици преди началото на мобилизацията и кондиционирането. Липсва опит от употребата на хидроксиурея/хидроксикарбамид след инфузия на Casgevy.

Преустановете употребата на вокселотор и кризанлизумаб най-малко 8 седмици преди началото на мобилизацията и кондиционирането, тъй като техният потенциал за взаимодействие с лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране е неизвестен.

Хелаторите на желязото трябва да се спрат най-малко 7 дни преди започването на миелоаблативното кондициониране поради потенциално взаимодействие с лекарствения продукт за кондициониране. Някои хелатори на желязото имат миелосупресивно действие. Избягвайте употребата на не-миелосупресивни хелатори на желязото за най-малко 3 месеца и употребата на миелосупресивни хелатори на желязото за най-малко 6 месеца след инфузията на Casgevy. Когато е подходящо, вместо хелатиране на желязото може да бъде използвана флеботомия.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечението с Casgevy не е проучена. Като предпазна мярка ваксинация с живи ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди започване на кондициониращи схеми, по време на лечението с Casgevy и в периода до хематологично възстановяване след лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Отрицателен серумен тест за бременност трябва да бъде потвърден преди началото на всеки цикъл на мобилизация и препотвърден преди миелоаблативното кондициониране. Има недостатъчни данни за експозицията, за да бъдат дадени точни препоръки за продължителността на контрацепцията след лечение с Casgevy. Жените с детероден потенциал и мъжете, способни да имат деца, трябва да използват ефективен метод за контрацепция от началото на мобилизацията и в течение на най-малко 6 месеца след приложение на миелоаблативното кондициониране. Моля, вижте също Кратката характеристика на продукта на лекарствения продукт за миелоаблативно кондициониране.

Бременност

Няма клинични данни от употребата на екзагамглоген автотемцел при бременни жени. Не са провеждани проучвания при животни за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с екзагамглоген автотемцел, за да се оцени дали той може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Не е известно дали екзагамглоген автотемцел може да се предаде на фетуса. Casgevy не трябва да се прилага по време на бременност поради риска, свързан с миелоаблативното кондициониране. Бременност след инфузията на Casgevy трябва да бъде обсъдена с лекуващия лекар (вж. указанието за контрацепция по-горе).

Кърмене

Не е известно дали екзагамглоген автотемцел се екскретира в кърмата или се предава на кърмачето. Липсват данни.

Вижте Кратката характеристика на продукта на лекарствения(ите) продукт(и) за мобилизация и миелоаблативно кондициониране за указания относно употребата им по време на кърмене. Поради потенциалните рискове, свързани с миелоаблативното кондициониране, кърменето трябва да се преустанови по време на кондиционирането.

Решението за кърмене след лечението с Casgevy трябва да бъде обсъдено с лекуващия лекар, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и потенциалните нежелани събития от Casgevy или от подлежащото заболяване на майката.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на екзагамглоген автотемцел върху фертилитета при хората. Ефектите върху фертилитета не са оценени в проучвания при мъжки и женски животни. Има налични данни за риск от безплодие в резултат от миелоаблативното кондициониране. Следователно, се препоръчва да се обмислят възможности за съхранение на фертилитета като криоконсервация на сперма или яйцеклетки преди лечението, ако това е възможно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Casgevy не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Трябва да се има предвид ефектът на лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Casgevy е оценена в две открити проучвания с едно рамо (проучване 111 и проучване 121) и едно проучване за дългосрочно проследяване (проучване 131), в които 97 пациенти юноши и възрастни с TDT или SCD са лекувани с Casgevy.

Лечението с Casgevy е предшествано от мобилизация към периферната кръв с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) и плериксафор при пациенти с TDT и само плериксафор при пациенти със SCD, последвано от афереза и миелоаблативно кондициониране с бусулфан.

Профилът на безопасност в общи линии съвпада с очаквания от миелоаблативното кондициониране с бусулфан и трансплантация на HSC след мобилизация и афереза.

Медианата (мин, макс) на продължителността на проследяване след приложение на Casgevy е 22,8 (2,1; 51,1) месеца за пациенти с TDT (N=54) и 17,5 (1,2; 46,2) месеца за пациенти със SCD (N=43).

Сериозни нежелани реакции, приписвани на Casgevy, възникват при 2 (3,7%) пациенти с TDT: 1 (1,9%) пациент с хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, синдром на остър респираторен дистрес, синдром на идиопатична пневмония и главоболие; 1 (1,9%) пациент със забавено присаждане и тромбоцитопения. Нито един пациент със SCD не е имал сериозни нежелани реакции, дължащи се на Casgevy.

Животозастрашаваща сериозна нежелана реакция с кръвоизлив в малкия мозък възниква при 1 (1,9%) пациент с TDT и се дължи на миелоаблативното кондициониране с бусулфан.

Един (2,3%) пациент със SCD умира поради инфекция от COVID-19 и последваща респираторна недостатъчност. Събитието не е свързано с Casgevy.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас според MedDRA и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблицы 1, 2, 3 и 4 представляват списъци на нежеланите реакции, дължащи се съответно на мобилизация/афереза с G-CSF и плериксафор, мобилизация/афереза само с плериксафор,

миелоаблативно кондициониране с бусулфан и Casgevy, получени от пациентите с TDT и SCD в клиничните проучвания с Casgevy.

Таблица 1: Нежелани реакции, дължащи се на мобилизация/афереза при пациенти с TDT, които получават G-CSF и плериксафор (N=59)

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|---|---------------------------|--|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Левкоцитоза, тромбоцитопения |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Хипокалиемия |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Орофарингеална болка |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене | Коремна болка, повръщане, диария, орална хипоестезия |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка * | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Болка, пирексия |

* Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка във врата, извънсърдечна болка в гръдния кош, болка в крайник.

Таблица 2: Нежелани реакции, дължащи се на мобилизация/афереза при пациенти със SCD, които получават плериксафор (N=58)

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Сърповидно-клетъчна анемия с криза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Хиперфосфатемия, хипомагниемия, |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Остър гръден синдром |
| Стомашно-чревни нарушения | Коремна болка *, гадене, повръщане | Диария |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка † | Артралгия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Болка, умора |

* Коремна болка включва болка в горната част на корема.

† Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в гръдния кош, болка във врата, болка в гръдния кош, дължаща се на некардиогенни причини, и болка в крайник.

Таблица 3: Нежелани реакции, дължащи се на миелоаблативно кондициониране с бусулфан при пациенти с TDT и SCD (N=97) *

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|--|--|--|
| Инфекции и инфестации | | Пневмония, сепсис, сепсис, причинен от <i>Klebsiella</i> , орална кандидоза, фоликулит |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Тромбоцитопения, фебрилна неутропения, неутропения, анемия, лимфопения †, левкопения | Панцитопения, ретикулоцитопения, спленомегалия |

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|---|---|--|
| Нарушения на метаболизма и храненето | Понижен апетит, хипокалиемия, хиперфосфатемия, хипомагнезиемия, задържане на течности, хипофосфатемия | Хипоалбуминемия, хипокалциемия |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Кръвоизлив в малкия мозък, хидроцефалия, периферна сензорна невропатия, периферна невропатия, невралгия, дисгеузия |
| Нарушения на очите | | Замъглено зрение, сухо око |
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия |
| Съдови нарушения | | Хипотония, горещи вълни |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Епистаксис, орофарингеална болка | Респираторна недостатъчност, синдром на идиопатична пневмония, хипоксия, диспнея, кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | Мукозит †, гадене, повръщане, коремна болка §, диария, констипация, гастрит | Колит, диспепсия, кървене на венците, гастроезофагеална рефлуксна болест, хематемеза, езофагит, дисфагия, стомашно-чревно възпаление, хематохезия, язви в устата |
| Хепатобилиарни нарушения | Венооклузивна болест на черния дроб, хипербилирубинемия, повишена аланин аминотрансфераза | Повишена аспартат аминотрансфераза, хепатомегалия, повишена гама-глутамилтрансфераза |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Нарушение на пигментацията #, лющене на кожата, алопеция, петехии, суха кожа, обрив ** | Пруритус, еритем |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Мускулно-скелетна болка †† | Артралгия |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | Дизурия, хематурия |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | Аменорея, интерменструално кървене, вулвовагинална болка, дисменорея, нередовна менструация, преждевременна менопауза |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия, умора | Болка |
| Изследвания | Понижено тегло | Повишено международно нормализирано съотношение, повишен С-реактивен протеин, повишено тегло |

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|---|-------------|---|
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | Забавено присаждане, подкожен хематом, ожулване на кожата, разкъсване на кожата |

* Честотата се базира на най-високата честота от проучване 111 при пациенти с TDT или от проучване 121 при пациенти със SCD.

† Лимфопения включва понижени CD4 лимфоцити и понижен брой лимфоцити.

‡ Мукозит включва анално възпаление, мукозно възпаление, фарингеално възпаление и стоматит.

§ Коремна болка включва коремен дискомфорт, болка ниско в корема, болка в горната област на корема, болезненост на корема и епигастриален дискомфорт.

Нарушение на пигментацията включва пигментация на ноктите, хиперпигментация на кожата и хипопигментация на кожата.

** Обрив включва дерматит, еритематозен обрив, макуларен обрив, макулопапулозен обрив и папулозен обрив.

†† Мускулно-скелетна болка включва болка в гърба, болка в костите, болка в гръдния кош и болка в крайник.

Таблица 4: Нежелани реакции, дължащи се на Casgevy при пациенти с TDT и SCD (N=97) *

| Системо-органен клас (SOC) | Много чести | Чести |
|---|-----------------|---|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Лимфопения †, ‡ | Тромбоцитопения †, неутропения †, анемия †, левкопения † |
| Нарушения на имунната система | | Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Хипокалциемия † |
| Нарушения на нервната система | | Главоболие †, парестезия |
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия † |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Синдром на остър респираторен дистрес, синдром на идиопатична пневмония †, епистаксис † |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Обрив †, §, петехии † |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Втрисане †, пирексия † |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | | Забавено присаждане †, реакции, свързани с инфузията # |

* Честотата се основава на най-високата честота от проучване 111 при пациенти с TDT или от проучване 121 при пациенти със SCD.

† Най-малко едно събитие също се дължи на миелоаблативно кондициониране с бусулфан.

‡ Лимфопения включва понижени CD4 лимфоцити и понижен брой лимфоцити.

§ Обрив включва дерматит.

Реакциите, свързани с инфузията, включват втрисане, синусова тахикардия и тахикардия.

Описание на избрани нежелани реакции

Възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC

Възстановяването на тромбоцитите след присаждане на HSC се дефинира като 3 последователни измервания на броя на тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9/l$ при пациенти с TDT и 3 последователни измервания на броя на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/l$ при пациенти със SCD, получени в 3 различни дни след инфузията на Casgevy без приложение на трансфузии на тромбоцити в продължение на 7 дни. Всички пациенти постигат възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC.

В проучване 111 медианата (мин, макс) на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC при пациенти с TDT е 44 (20;200) дни (n=53), като остава един пациент, постигнал възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC след времето на междинния анализ. Медианата (мин, макс) на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC е 45 (20; 199) дни при пациенти юноши и 40 (24; 200) дни при възрастни пациенти. Пациентите без слезка имат по-ранна медиана на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC, отколкото пациентите с интактна слезка. Медианата (мин, макс) на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC е 34,5 (20; 78) дни при пациенти без слезка и 46 (27; 200) дни при пациенти с интактна слезка.

В проучване 121 медианата (мин, макс) на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC за пациенти със SCD е 35 (23; 126) дни (n=43). Медианата (мин, макс) на времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC е 44,5 (23; 81) дни при пациентите юноши и 32 (23; 126) дни при възрастните пациенти.

Не е наблюдавана връзка между събитията на кървене и времето за възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC след лечение с Casgevy.

Възстановяване на неутрофилите след присаждане на HSC

Възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC се дефинира като 3 последователни измервания на абсолютния брой неутрофили (ANC) ≥ 500 клетки/ μl в 3 различни дни след инфузията на Casgevy, без употреба на немодифицираните спасителни CD34⁺ клетки. Всички пациенти постигат възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC и никой пациент не получава спасителни CD34⁺ клетки.

В проучване 111 медианата (мин, макс) на времето за възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC при пациентите с TDT е 29 (12; 56) дни (n=54). Медианата (мин, макс) на времето за възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC е 31 (19; 56) дни при пациентите юноши и 29 (12; 40) дни при възрастните пациенти.

В проучване 121 медианата (мин, макс) на времето за възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC при пациентите със SCD е 27 (15; 40) дни (n=43). Медианата (мин, макс) на времето за възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC е 28 (24; 40) дни при пациентите юноши и 26 (15, 38) дни при възрастните пациенти.

Не е наблюдавана връзка между инфекции и времето за възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC.

Педиатрична популация

Безопасността на Casgevy е оценена при 31 пациенти юноши на възраст от 12 до под 18 години с TDT или SCD. Медианата (мин, макс) на възрастта на пациентите юноши с TDT е 14 (12; 17) години, а за пациентите със SCD е 15 (12; 17) години. Медианата (мин, макс) на продължителността на проследяването е 19,6 (2,1; 26,6) месеца за пациентите юноши с TDT и 14,7 (2,5; 18,7) месеца за пациентите юноши със SCD. Профилът на безопасност общо взето съвпада между пациентите юноши и възрастните пациенти. Времето за присаждане е подобно при юношите и възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Неприложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, други хематологични средства, АТС код: B06AX05

Механизъм на действие

Casgevy представлява клетъчна терапия, състояща се от автоложни CD34⁺ HSPC, *ex vivo* редактирани чрез технологията CRISPR/Cas9. Високо специфичната насочваща РНК дава възможност CRISPR/Cas9 да постигне прецизно разкъсване на двойната спирала на ДНК в свързващия участък на критичния транскрипционен фактор (GATA1) в еритроидно специфичния енхансер на гена *BCL11A*. В резултат от редактирането свързването на GATA1 се нарушава необратимо и експресията на BCL11A намалява. Намалената експресия на BCL11A води до увеличаване на експресията на γ -глобин и на производството на фетален хемоглобин (HbF) в еритроидните клетки, което е насочено към липсващия глобин при трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) и аберантния глобин при сърповидно-клетъчна болест (SCD), които са подлежащите причини за заболяването. При пациенти с TDT се очаква производството на γ -глобин да коригира α -глобина до дисбаланс на не- α -глобин, като по този начин се намали неефективната еритропоеза и хемолиза и се увеличат нивата на общия хемоглобин. При пациенти с тежка SCD се очаква експресията на HbF да намали вътреклетъчната концентрация на HbS, като така се предотврати деформирането на червените кръвни клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Casgevy е оценена при пациенти юноши и възрастни пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) или сърповидно-клетъчна болест (SCD) в две открити проучвания с по едно рамо (проучване 111 и проучване 121) и едно дългосрочно проучване за проследяване (проучване 131).

Трансфузионно зависима β -таласемия

Проучване 111 е продължаващо, открито, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на безопасността и ефикасността на Casgevy при възрастни пациенти и пациенти юноши с трансфузионно зависима β -таласемия. След завършване на 24 месеца проследяване в проучване 111 пациенти са поканени да се включат в проучване 131 – продължаващо, дългосрочно проучване за безопасност и ефикасност.

Пациентите са подходящи за включване в проучването, ако имат анамнеза за необходимост от най-малко 100 ml/kg/година или 10 единици/година трансфузии на RBC в 2-те години преди включването. Необходимо е също пациентите да имат скор за функционален статус по Lansky или Karnofsky $\geq 80\%$.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат наличен подходящ роднина донор на HSC със съвместимост по отношение на HLA. Пациентите със силно повишено желязо в сърцето (т.е. пациентите със сърдечен T2* по-малко от 10 msec при ядрено-магнитен резонанс [ЯМР]) или напреднало заболяване на черния дроб са изключени от проучването. На всички пациенти е извършен ЯМР на черния дроб. На пациентите с резултати от ЯМР, демонстриращи съдържание на желязо в черния дроб ≥ 15 mg/g, е извършена биопсия на черния дроб за допълнителна оценка. Пациентите с биопсия на черния дроб, демонстрираща мостова фиброза или цироза, са изключени.

От 59-те пациенти, които започват мобилизация в проучване 111, 3 пациенти (5,1%) прекратяват участието си преди инфузията на Casgevy, всички поради оттеглено съгласие.

Основните демографски характеристики и характеристиките на изходно ниво са дадени в Таблица 5 за (1) всички пациенти, включени в проучване 111, и (2) всички пациенти с инфузия на Casgevy в проучване 111.

Таблица 5: Проучване 111 – демографски характеристики и характеристики на изходно ниво

| Демографски характеристики и характеристики на заболяването | Casgevy Включени пациенти (N=59) § | Casgevy Пациенти с инфузия † (N=54) |
|---|--|---|
| Възраст, n (%) | | |
| Възрастни (≥ 18 и ≤ 35 години) | 39 (66,1%) | 35 (64,8%) |
| Юноши (≥ 12 и < 18 години) | 20 (33,9%) | 19 (35,2%) |
| Всички възрасти (≥ 12 и ≤ 35 години) | | |
| Медиана (мин, макс) | 19 (12; 35) | 20 (12; 35) |
| Пол, n (%) | | |
| Жени | 28 (47,5%) | 25 (46,3%) |
| Мъже | 31 (52,5%) | 29 (53,7%) |
| Расова принадлежност, n (%) | | |
| Азиатци | 25 (42,4%) | 23 (42,6%) |
| Бели | 19 (32,2%) | 18 (33,3%) |
| Смесени раси | 3 (5,1%) | 3 (5,6%) |
| Други | 3 (5,1%) | 2 (3,7%) |
| Не е събрана информация | 9 (15,3%) | 8 (14,8%) |
| Генотип, n (%) | | |
| β ⁰ /β ⁰ -подобни ‡ | 38 (64,4%) | 33 (61,1%) |
| Не-β ⁰ /β ⁰ -подобни | 21 (35,6%) | 21 (38,9%) |
| Трансфузионен обем на RBC на годишна база на изходно ниво (ml/kg) | | |
| Медиана (мин, макс) | 211,2 (48,3; 330,9) | 205,7 (48,3; 330,9) |
| Епизоди на трансфузия на RBC на годишна база на изходно ниво | | |
| Медиана (мин, макс) | 16,5 (5,0; 34,5) | 16,5 (5,0; 34,5) |
| Интактна слезка, n (%) | 43 (72,9%) | 38 (70,4%) |
| Концентрация на желязо в черния дроб на изходното ниво (mg/g) | | |
| Медиана (мин, макс) | 3,5 (1,2; 14,8) | 3,5 (1,2; 14,0) |
| Желязо в сърцето T2* (msec) на изходното ниво | | |
| Медиана (мин, макс) | 34,1 (12,4; 61,1) | 34,4 (12,4; 61,1) |
| Серумен феритин (pmol/l) на изходното ниво | | |
| Медиана (мин, макс) | 3100,9 (584,2; 10837,3) | 3115,5 (584,2; 10837,3) |

§ N представлява общия брой включени пациенти, подписали информирано съгласие.

† Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г., с 54 пациенти, на които е приложен Casgevy, и 2 пациенти, които очакват инфузия на Casgevy.

‡ Ниско до липсващо производство на ендогенен β-глобин (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 и IVS-I-110/IVS-I-110).

Мобилизация и афереза

За да се поддържа концентрацията на общия Hb ≥ 11 g/dl на пациентите са извършени трансфузии на RBC преди мобилизацията и аферезата, като те продължават да получават трансфузии до започване на миелоаблативното кондициониране.

За да се мобилизират стволови клетки за афереза, на пациентите в проучване 111 е приложен гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF). На пациентите със слезка е приложена планирана доза 5 µg/kg G-CSF приблизително на всеки 12 часа чрез интравенозна или подкожна инжекция за 5 до 6 дни. На пациентите със спленектомия е приложена планирана доза 5 µg/kg G-CSF веднъж дневно за 5 до 6 дни. Дозата е повишавана на всеки 12 часа при пациентите със спленектомия, ако няма повишение на броя на белите кръвни клетки (white blood cell, WBC) или на CD34⁺ в периферната кръв. След 4 дни приложение на G-CSF всички пациенти получават планирана доза плериксафор 0,24 mg/kg, прилагана чрез подкожна инжекция приблизително 4 до 6 часа преди всяка планирана афереза. Аферезата е извършена за максимум 3 последователни дни, за да се постигне таргетното събиране на клетки за производство, както и немодифицирани спасителни CD34⁺ клетки. Средният брой (SD) и медианата (мин, макс) на броя цикли на мобилизация и афереза, необходими за производството на Casgevy и за събирането на спасителни CD34⁺ клетки, е съответно 1,3 (0,7) и 1 (1; 4).

Кондициониране

Всички пациенти получават пълно миелоаблативно кондициониране с бусулфан преди лечението с Casgevy. Бусулфан е приложен в продължение на 4 последователни дни интравенозно чрез централен венозен катетър при планирана начална доза 3,2 mg/kg/ден веднъж дневно или 0,8 mg/kg на всеки 6 часа. Плазмените нива на бусулфан са измервани чрез серийно вземане на кръвни проби, като дозата се коригира, за да се поддържа експозицията в таргетния диапазон. При приложение веднъж дневно четиридневната таргетна кумулативна експозиция на бусулфан е 82 mg*h/l (диапазон 74 до 90 mg*h/l), съответстваща на AUC_{0-24h} 5000 µM*мин (диапазон: 4500 до 5500 µM*мин). За приложение на всеки 6 часа четиридневната таргетна кумулативна експозиция на бусулфан е 74 mg*h/l (диапазон 59 до 89 mg*h/l), съответстваща на AUC_{0-6h} 1125 µM*мин (диапазон: 900 до 1350 µM*мин).

Всички пациенти получават профилактика на гърчове със средства, различни от фенитоин, преди началото на кондиционирането с бусулфан. Фенитоин не се използва за профилактика на гърчове, тъй като индуцира цитохром P450 и това води до повишен клирънс на бусулфан.

Проведена е профилактика на венооклузивна болест (VOD) на черния дроб/синдром на синусоидална обструкция на черния дроб в съответствие с институционалните насоки.

Приложение на Casgevy

На пациентите е приложен Casgevy с медиана (мин, макс) на дозата 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ клетки/kg чрез интравенозна инфузия. На всички пациенти е приложен антихистамин и антипиретик преди инфузията на Casgevy.

След приложението на Casgevy

G-CSF не се препоръчва в рамките на първите 21 дни след инфузията на Casgevy. Тъй като Casgevy е автоложна терапия, не са необходими имunosупресивни средства след първоначалното миелоаблативно кондициониране.

Резултати за ефикасност – β-таласемия

Проведен е междинен анализ (interim analysis, IA) при 42 пациенти, на които е приложен Casgevy и които са подходящи за анализ за първична ефикасност. Групата за първична ефикасност (primary efficacy set, PES) е дефинирана като всички участници, които са проследени в продължение на най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. По времето на междинния анализ са включени 59 пациенти и на 54 пациенти е приложен Casgevy. Медианата (мин, макс) на общата продължителност на проследяването е 22,8 (2,1; 51,1) месеца от момента на инфузията на Casgevy.

Ефикасността на Casgevy е оценена на базата на оценката на пациенти с най-малко 16 месеца проследяване. Първичната крайна точка е делът на пациентите, постигащи независимост от трансфузия за 12 последователни месеца (T12), дефинирана като поддържане на претеглена средна стойност на Hb ≥ 9 g/dl без трансфузии на RBC за най-малко 12 последователни месеца по всяко време в рамките на първите 24 месеца след инфузията на Casgevy в проучване 111,

оценена с начало 60 дни след последната трансфузия на RBC за поддържане след трансплантацията или контрол на заболяването TDT.

Данните за ефикасност са дадени в Таблица 6 и Таблица 7. Таблица 6 показва първичната крайна точка за (1) всички пациенти, включени в проучване 111, и (2) всички пациенти, на които е приложена инфузия на Casgevy в проучване 111. Таблица 7 показва вторичните крайни точки за пациенти, на които е приложена инфузия на Casgevy в проучване 111.

Таблица 6: Първичен резултат за ефикасност при пациенти с TDT

| Първична крайна точка | Casgevy Включени пациенти * (N=45) † | Casgevy Пациенти с инфузия * (N=42) ‡ |
|---|--|---|
| Дял от пациентите, постигащи T12 § n (%) (95% CI) | 39 (86,7%) (73,2%; 94,9%) | 39 (92,9%) (80,5%; 98,5%) |

* Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г.

† N представлява общия брой включени пациенти, подписали информирано съгласие, и изключва пациентите, чакащи да получат Casgevy по времето на анализа, или пациентите, които все още не са оценяеми за първична крайна точка за ефикасност.

‡ N представлява общия брой пациенти в групата за първична ефикасност (PES), подгрупа на цялата анализирана група (full analysis set, FAS). PES е дефинирана като всички участници, на които е приложена инфузия Casgevy и които са проследени за най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. Пациентите, които имат по-малко от 16 месеца проследяване поради смърт или спиране поради свързани с Casgevy нежелани събития или непрекъснато получават RBC трансфузии за повече от 12 месеца след инфузията на Casgevy, също са включени в тази група.

§ T12 е дефиниран като запазване на претегления среден Hb ≥ 9 g/dl без RBC трансфузии за най-малко 12 последователни месеца по всяко време след инфузията на Casgevy. Оценката на T12 започва 60 дни след последната трансфузия на RBC за поддържане след трансплантацията или контрол на заболяването TDT.

Таблица 7: Вторични резултати за ефикасност при пациенти с TDT

| Вторични крайни точки | Casgevy Пациенти с инфузия * (N=42) † |
|--|---|
| Продължителност на периода на независимост от трансфузии при пациенти, постигащи T12 (месеци) n Медиана (min, max) | 39 22,3 (13,5; 48,1) |
| Общ Hb (g/dl) на Месец 6 n Средна стойност (SD) на Месец 24 n Средна стойност (SD) | 42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4) |
| HbF (g/dl) на Месец 6 n Средна стойност (SD) на Месец 24 n Средна стойност (SD) | 42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7) |

* Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г.

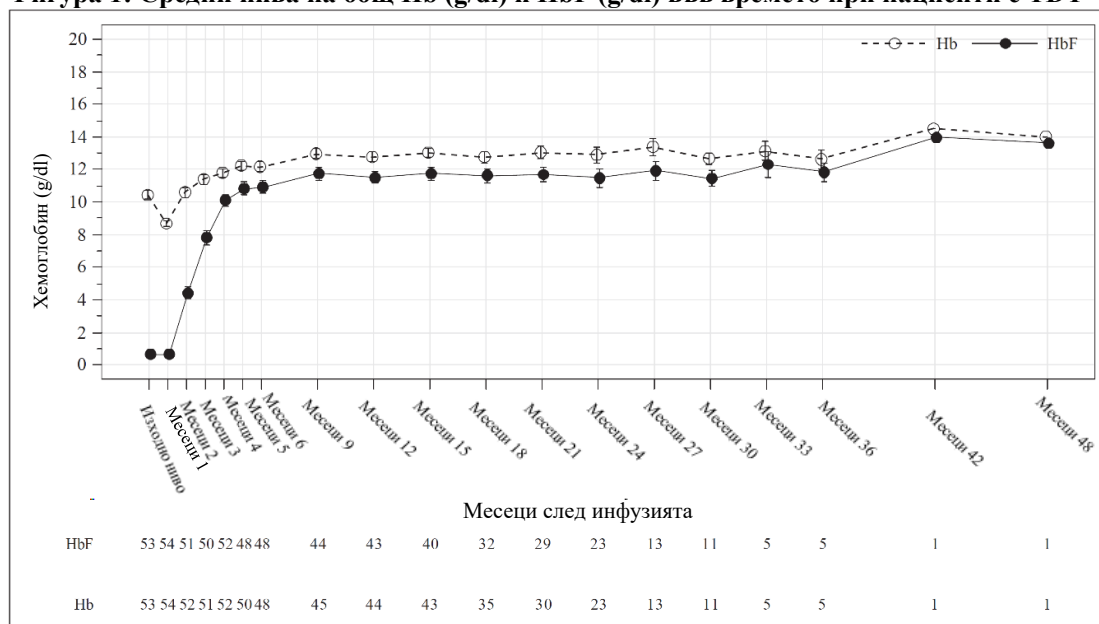
† N представлява общия брой пациенти в групата за първична ефикасност (PES), подгрупа на цялата анализирана група (full analysis set, FAS). PES е дефинирана като всички участници, на които е приложена инфузия с Casgevy и които са проследени за най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. Участниците, които имат по-малко от 16 месеца проследяване поради смърт или спиране поради свързани с Casgevy нежелани събития или непрекъснато получават RBC трансфузии за повече от 12 месеца след инфузията на Casgevy, също са включени в тази група.
SD: Стандартно отклонение

Всички пациенти, които постигат T12, остават независими от трансфузия с медиана (мин, макс) на продължителността на независимост от трансфузия 22,3 (13,5; 48,1) месеца и

претеглени средни нива на общ Hb (средна стойност [SD] 13,2 [1,4] g/dl) в границите на нормата. Медианата (мин, макс) на времето до последната трансфузия на RBC за пациенти, които постигат T12, е 28 (11; 91) дни след инфузията на Casgevy. Трима пациенти не постигат T12. Тези пациенти имат намаление на честотата на трансфузии на RBC във времето, след което спират да получават трансфузии между 12,2 и 21,6 месеца след инфузията на Casgevy, в съответствие с общо взето по-бавно хематопоеично възстановяване.

Нивата на общия Hb (g/dl) и HbF (g/dl) във времето са дадени на Фигура 1 за всички пациенти, на които е приложен Casgevy за лечение на β -таласемия.

Фигура 1: Средни нива на общ Hb (g/dl) и HbF (g/dl) във времето при пациенти с TDT



Средните стойности са отбелязани върху линията, средната стойност +стандартната грешка (Standard Error, SE) и средните SE стойности са отбелязани като чертички за всяко посещение. Броят пациенти със стойности, налични при съответните визити, е показан под фигурата.

Повишенията на средните (SD) нива на общ Hb и HbF се наблюдават още през месец 3 след инфузията на Casgevy и продължават да се повишават съответно до 12,2 (2,0) g/dl и 10,9 (2,7) g/dl на месец 6. След месец 6 нивата на общ Hb и HbF се запазват по-нататък, като HbF съставлява $\geq 88\%$ от общия Hb.

Всички пациенти, които постигат T12 в проучване 111 (n=39), имат претеглени средни нива на общ Hb в границите на нормата (28/39 пациенти, 71,8%) или близо до границите на нормата (11/39 пациенти, 28,2%). Пациентите с близо до претеглени средни общи нива на Hb в границите на нормата включват 6 мъже и 5 жени с претеглени средни общи нива на Hb в рамките съответно на < 0,1 до 0,7 g/dl и < 0,4 до 1,4 g/dl от референтния праг на СЗО в зависимост от възрастта и пола.

Анализите на подгрупите за оценка на ефектите в подгрупите по възраст, пол, расова принадлежност или генотип върху свързаните с трансфузията крайни точки и хематологичните параметри не предполагат различия поради тези фактори.

Сърповидно-клетъчна болест

Проучване 121 е продължаващо, открито, многоцентрово проучване с едно рамо за оценка на безопасността и ефикасността на Casgevy при възрастни пациенти и пациенти юноши с тежка сърповидно-клетъчна болест. След завършване на 24 месеца проследяване в проучване 121 пациентите са поканени да се включат в проучване 131 – продължаващо, дългосрочно проучване за безопасност и ефикасност.

Пациентите са подходящи за проучването, ако имат анамнеза за най-малко 2 тежки събития на вазооклузивна криза (VOC) на година през 2-те години преди скрининга, които се дефинират като:

- Епизод на остра болка, налагаща посещение в медицинско заведение и приложение на лекарства против болка (опиоиди или интравенозни нестероидни противовъзпалителни средства [НСПВС]) или трансфузии на RBC
- Остър гръден синдром
- Приапизъм, продължаващ > 2 часа и налагащ посещение в медицинско заведение
- Секвестрация на слезката.

Пациенти с генотипи Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} и Hb^{S/β⁺} са подходящи за включване. От пациентите се изисква също да имат скор за функционален статус по Lansky или Karnofsky ≥ 80%.

Пациентите са изключени от проучването, ако имат наличен подходящ роднина донор на HSC със съвместимост по отношение на HLA. Пациентите са изключени, ако имат напреднало заболяване на черния дроб, анамнеза за нелекувана болест на Моуатоуа или наличие на болест на Моуатоуа, които по мнение на изследователя поставят пациента в риск от кръвене. Необходимо е пациентите на възраст от 12 до 16 години да имат нормален транскраниален доплер (transcranial doppler, TCD), а пациентите на възраст от 12 до 18 години са изключени, ако имат анамнеза за TCD в средната церебрална артерия и вътрешната каротидна артерия.

От 58-те пациенти, които започват мобилизация в проучване 121, 11 пациенти (19,0%) прекратяват участието си след започване на мобилизация и афереза и преди приложението на Casgevy. Шестима пациенти (10,3%) не постигат минималната доза. Петима пациенти (8,6%) прекратяват участието си поради неспазване на условията, оттегляне на съгласието или защото вече не отговарят на изискванията за допустимост.

Основните демографски характеристики и характеристиките на изходното ниво са дадени в Таблица 8 по-долу за (1) всички пациенти, включени в проучване 121, и (2) всички пациенти, на които е приложена инфузия Casgevy в проучване 121.

Таблица 8: Проучване 121 – демографски характеристики и характеристики на изходно ниво

| Демографски характеристики и характеристики на заболяването | Casgevy Включени пациенти (N=63) * | Casgevy Пациенти с инфузия (N=43) † |
|---|--|---|
| Възраст (години), n (%) | | |
| Възрастни (≥ 18 и ≤ 35 години) | 50 (79,4%) | 31 (72,1%) |
| Юноши (≥ 12 и < 18 години) | 13 (20,6%) | 12 (27,9%) |
| Всички възрасти (≥ 12 и ≤ 35 години) | | |
| Медиана (мин, макс) | 21,0 (12; 35) | 20 (12; 34) |
| Пол, n (%) | | |
| Мъже | 36 (57,1%) | 24 (55,8%) |
| Жени | 27 (42,9%) | 19 (44,2%) |
| Расова принадлежност, n (%) | | |
| Чернокожи или афро-американци | 55 (87,3%) | 37 (86,0%) |
| Бели | 4 (6,3%) | 3 (7,0%) |
| Други | 4 (6,3%) | 3 (7,0%) |
| Генотип, n (%) ‡ | | |
| β ^S /β ^S | 58 (92,1%) | 39 (90,7%) |
| β ^S /β ⁰ | 3 (4,8%) | 3 (7,0%) |
| β ^S /β ⁺ | 2 (3,2%) | 1 (2,3%) |

| Демографски характеристики и характеристики на заболяването | Casgevy Включени пациенти (N=63) * | Casgevy Пациенти с инфузия (N=43) † |
|--|--|---|
| Честота на тежки VOC на годишна база през 2-те години преди включване (събития/година) Медиана (мин, макс) | 3,5 (2,0; 19,0) | 3,5 (2,0; 18,5) |
| Честота на хоспитализации на годишна база поради тежки VOC през 2-те години преди включване (събития/година) Медиана (мин, макс) | 2,5 (0,0; 11,0) | 2,5 (0,5; 9,5) |
| Продължителност на хоспитализация на годишна база поради тежки VOC през 2-те години преди включване (дни/година) Медиана (мин, макс) | 15,5 (0,0; 136,5) | 13,5 (2,0; 136,5) |
| Единици трансфузирани RBC на годишна база за свързани със SCD показания през 2-те години преди включване (единици/година) Медиана (мин, макс) | 5,0 (0,0; 86,1) | 5,0 (0,0; 86,1) |

* N представлява общия брой включени пациенти, подписали информирано съгласие.

† Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г., при 43 пациенти, на които е приложен Casgevy, и 4 пациенти, които очакват инфузия на Casgevy.

‡ Липсват данни за пациенти с други генотипи.

Мобилизация и афереза

На пациентите е извършен обмен на червени кръвни клетки или са приложени обикновени трансфузии за минимум 8 седмици преди планираното начало на мобилизацията и те продължават да получават трансфузии или обмен на червени кръвни клетки до започване на миелоаблативното кондициониране. Нивата на HbS се запазват < 30% от общия Hb, като общата концентрация на Hb се поддържа на ≤ 11 g/dl.

За да се мобилизират стволови клетки за афереза, на пациентите в проучване 121 е приложен плериксафор в планирана доза 0,24 mg/kg чрез подкожна инжекция приблизително 2 до 3 часа преди всяка планирана афереза. На пациентите е извършена афереза за максимум 3 последователни дни, за да се съберат клетки за производство и за немодифицирани спасителни CD34⁺ клетки. Медианата (мин, макс) и средният брой (SD) цикли на мобилизация и афереза, необходими за производството на Casgevy и събирането на спасителни CD34⁺ клетки, са съответно 2 (1, 6) и 2,21 (1,30).

Кондициониране

Всички пациенти получават пълно миелоаблативно кондициониране с бусулфан преди да получат Casgevy. Бусулфан е приложен в продължение на 4 последователни дни интравенозно (i.v.) чрез централен венозен катетър при планирана начална доза 3,2 mg/kg/ден веднъж дневно или 0,8 mg/kg на всеки 6 часа. Плазмените нива на бусулфан са измервани чрез серийно вземане на кръвни проби, като дозата се коригира, за да се поддържа експозицията в таргетния диапазон. При приложение веднъж дневно четиридневната таргетна кумулативна експозиция на бусулфан е 82 mg*h/l (диапазон 74 до 90 mg*h/l), съответстваща на AUC_{0-24h} 5000 μ M*мин (диапазон: 4500 до 5500 μ M*мин). За приложение на всеки 6 часа четиридневната таргетна кумулативна експозиция на бусулфан е 74 mg*h/l (диапазон 59 до 89 mg*h/l), съответстваща на AUC_{0-6h} 1125 μ M*мин (диапазон: 900 до 1350 μ M*мин).

Всички пациенти получават профилактика на гърчове със средства, различни от фенитоин, преди началото на кондиционирането с бусулфан. Фенитоин не се използва за профилактика на гърчове, тъй като индуцира цитохром P450 и това води до повишен клирънс на бусулфан.

Проведена е профилактика на венооклузивна болест (VOD) на черния дроб/синдром на синусоидална обструкция на черния дроб в съответствие с регионалните и институционалните насоки.

Приложение на Casgevy

На пациентите е приложен Casgevy с медиана (мин, макс) на дозата 4,0 (2,9 до 14.4) × 10⁶ клетки/kg чрез интравенозна инфузия. На всички пациенти е приложен антихистамин и антипиретик преди инфузията на Casgevy.

След приложението на Casgevy

G-CSF не се препоръчва в рамките на първите 21 дни след инфузията на Casgevy. Тъй като Casgevy е автоложна терапия, не са необходими имunosупресивни средства след първоначалното миелоаблативно кондициониране.

Резултати за ефикасност – сърповидно-клетъчна болест

Проведен е междинен анализ с 29 пациенти, на които е приложен Casgevy и които са подходящи за анализ на първичната ефикасност. Групата за първична ефикасност (PES) е дефинирана като всички пациенти, които са проследени в продължение на най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. По времето на междинния анализ са включени 63 пациенти и на 43 пациенти е приложен Casgevy. Медианата (мин, макс) на общата продължителност на проследяването е 17,5 (1,2; 46.2) месеца от момента на инфузията на Casgevy.

Ефикасността на Casgevy е оценена на базата на оценката на пациенти с най-малко 16 месеца проследяване. Първичната крайна точка е делът на пациентите, които не получават тежка VOC за най-малко 12 последователни месеца по всяко време в рамките на първите 24 месеца след инфузията на Casgevy в проучване 121 (VF12, първична крайна точка за ефикасност). За тази крайна точка тежка VOC се дефинира или като (а) епизод на остра болка, налагащо посещение в медицинско заведение и приложение на лекарства против болка (опиоиди или интравенозни нестероидни прогивовъзпалителни средства [НСПВС]) или трансфузии на RBC, (б) остър гръден синдром, (в) приапизъм, продължаващ > 2 часа и налагащ посещение в медицинско заведение или (г) секвестрация на слезката. Делът на пациентите, които нямат нужда от хоспитализация поради тежка VOC за най-малко 12 последователни месеца (HF12, основна вторична крайна точка) също е оценен. Оценката на VF12 и HF12 започва 60 дни след последната трансфузия на RBC за поддържане след трансплантацията или контрол на SCD.

Данните за ефикасност са дадени в Таблица 9 и Таблица 10. Таблица 9 показва първичната крайна точка за (1) всички пациенти, включени в проучване 121, и (2) всички пациенти, на които е приложена инфузия с Casgevy в проучване 121. Таблица 10 показва вторичните крайни точки за всички пациенти, на които е приложена инфузия с Casgevy в проучване 121.

Таблица 9: Първични резултати за ефикасност при пациенти със SCD

| Първична крайна точка | Casgevy Включени пациенти * (N=46) † | Casgevy Пациенти с инфузия * (N=29) ‡ |
|---|--|---|
| Дял на пациентите, постигащи VF12 (%)§ n (%) (95% ДИ) | 28 (60,9%) (45,4%; 74,9%) | 28 (96,6%) (82,2%; 99,9%) |

* Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г.

† N представлява общия брой включени пациенти, подписали информирано съгласие, и изключва пациентите, чакащи да получат Casgevy по времето на анализа, или пациентите, които са получили доза, но все още не са оценяеми за първична крайна точка за ефикасност.

‡ N представлява общия брой пациенти в групата за първична ефикасност (PES), подгрупа на цялата анализирана група (full analysis set, FAS). PES е дефинирана като всички участници, на които е приложена инфузия с Casgevy и които са проследени за най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. Участниците, които имат по-малко от 16 месеца проследяване поради смърт или спиране поради свързани с Casgevy нежелани събития или непрекъснато получават RBC трансфузии за повече от 12 месеца след инфузията на Casgevy, също са включени в тази група.

§ VF12 е дефиниран като липса на тежки VOC най-малко 12 последователни месеца след инфузията на Casgevy. Оценката на VF12 започва 60 дни след последната трансфузия на RBC за поддържане след трансплантацията или контрол на SCD.

Таблица 10: Вторични резултати за ефикасност при пациенти със SCD

| Вторични крайни точки | Casgevy Пациенти с инфузия * (N=29) †† |
|--|--|
| Дял на пациентите без хоспитализация поради тежки VOC за най-малко 12 месеца (HF12) (%) ‡ n (%) (95% ДИ) | 29 (100%) (88,1%; 100,0%) |
| Продължителност на периода без тежка VOC при пациенти, които постигат VF12 (месеци) n Медиана (мин, макс) | 28 20,5 (13,5; 43,6) |
| Дял на пациентите с HbF ≥ 20% по времето на анализа, поддържан за най-малко 3, 6 и 12 месеца (%) n % (95% ДИ) | 29 100% (88,1%; 100,0%) |
| Общ Hb (g/dl) на Месец 6 n Средна стойност (SD) на Месец 24 n Средна стойност (SD) | 27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9) |
| Дял на общия Hb, включващ HbF (%) на Месец 6 n Средна стойност (SD) на Месец 24 n Средна стойност (SD) | 27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5) |

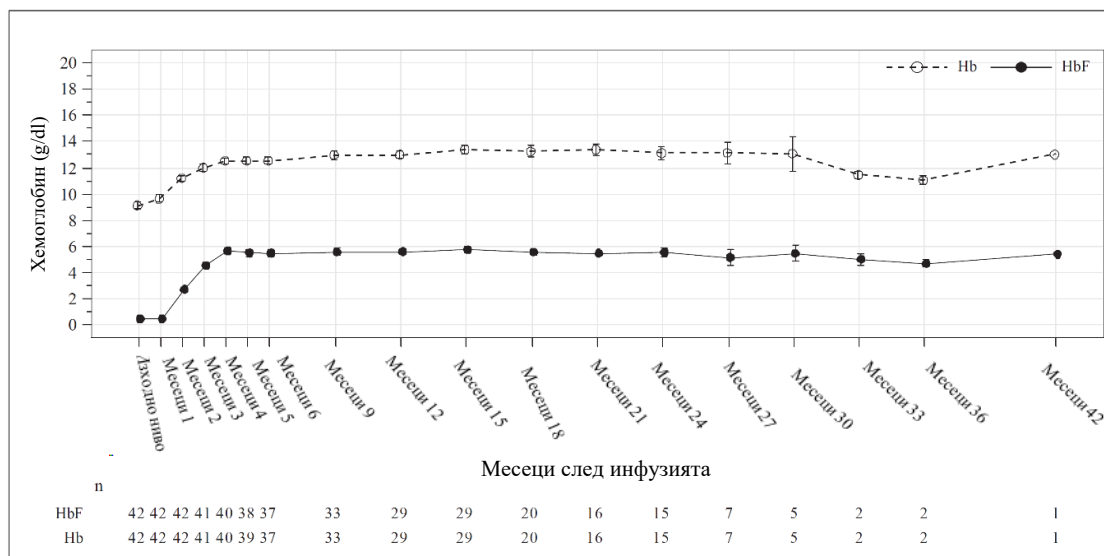
* Междинен анализ, извършен на базата на данни, заключени през април 2023 г.

† N представлява общия брой пациенти в групата за първична ефикасност (PES), подгрупа на цялата анализирана група (full analysis set, FAS). PES е дефинирана като всички пациенти, на които е направена инфузия с Casgevy и които са проследени за най-малко 16 месеца след инфузията на Casgevy. Участниците, които имат по-малко от 16 месеца проследяване поради смърт или спиране поради свързани с Casgevy нежелани събития, или непрекъснато получават RBC трансфузии за повече от 12 месеца след инфузията на Casgevy, също са включени в тази група.

‡ HF12 е дефиниран като: липса на свързани с тежки VOC хоспитализации в болнично заведение, поддържан за най-малко 12 месеца след инфузията на Casgevy. Оценката на HF12 започва 60 дни след последната трансфузия на RBC за поддържане след трансплантацията или контрол на SCD.

Нивата на общ Hb (g/dl) и HbF (g/dl) във времето са дадени на Фигура 2 за всички пациенти, на които е приложен Casgevy за лечение на сърповидно-клетъчна болест.

Фигура 2: Средни нива на общ Hb и HbF във времето при пациенти със SCD



Средните стойности са отбелязани върху линията, средните +SE и средните -SE стойности са отбелязани като чертички за всяко посещение. Броят пациенти със стойности, налични при съответните визити, е показан под фигурата.

Повишенията на средните (SD) нива на общ Hb се наблюдават още през месец 3 след инфузията на Casgevy и продължават да се повишават до 12,5 (1,8) g/dl на месец 6 и след това се запазват.

Средният (SD) дял от Hb, съставен от HbF, е 43,2% (7,6%) на месец 6 и се запазва след това.

В съответствие с повишението на нивата на HbF за всички пациенти, които са получили доза, средният (SD) дял на циркулиращите еритроцити, експресиращи HbF (F-клетки) на месец 3, е 70,4% (14,0%) и продължава да се увеличава с времето до 93,9% (12,6%) на месец 6, а след това нивата остават стабилни, което показва устойчиво поддържана панцелуларна експресия на HbF.

Анализите на подгрупите за оценка на ефектите в подгрупите по възраст, пол, расова принадлежност или генотип върху свързаните с VOC крайни точки и хематологичните параметри не предполагат различия поради тези фактори.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Casgevy в една или повече подгрупи на педиатричната популация при β -таласемия и сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Casgevy е лекарствен продукт за автоложна клетъчна терапия, състоящ се от CD34⁺ клетки, които са редактирани *ex vivo* чрез технологията CRISPR/Cas9. Естеството на Casgevy е такова, че конвенционалните фармакокинетични проучвания за абсорбция, разпределение, метаболизъм и елиминиране са неприложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Casgevy е продукт, състоящ се от CD34⁺ клетки, редактирани чрез технологията CRISPR/Cas9. Ето защо не са провеждани конвенционални проучвания за мутагенност, канцерогенност и фертилитет, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Токсикологичните характеристики са оценени в сублетално облъчени, имунодефицитни NSG мишки, третирани с доза $3,33 \times 10^7$ редактирани CD34⁺ клетки/kg телесно тегло. Няма данни за токсичност на таргетните органи или туморогенност в 20-седмичното проучване.

In vitro проучванията с ексагамглоген автотемцел, произведен от здрави донори и пациенти, не показва данни за извънтаргетно редактиране.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

CryoStor CS5 (съдържа диметилсулфоксид и декстран 40)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години при ≤ -135 °C.

След размразяване

20 минути на стайна температура (20 °C – 25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Casgevy трябва да се съхранява и транспортира в парната фаза на течен азот при ≤ -135 °C и да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента.

Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Casgevy се доставя в криофлакони, направени от цикличен олефинов съполимер. Всеки флакон съдържа 1,5 ml до 20 ml Casgevy.

Флаконите са опаковани в картонена кутия. Всяка картонена кутия може да съдържа до 9 флакона. Крайната вторична опаковка съдържа различен брой флакони в зависимост от конкретната необходима за пациента доза.

Casgevy се изпраща от мястото на производство до складовото помещение на лечебния център в транспортен криоконтейнер. Един криоконтейнер може да съдържа множество картонени опаковки, които може да съдържат множество флакони, всички предназначени за един и същ пациент.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Не вземайте проба от лекарствения продукт, недейте да му въздействате или да го облъчвате. Облъчването би могло да доведе до инактивиране на продукта.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Casgevy, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Получаване и съхранение на Casgevy

- Casgevy се изпраща в лечебния център замразен в парната фаза на течен азот.
- Потвърдете данните на пациента върху етикета(ите) на продукта и Информационния лист на партидата (LIS).
- Съхранявайте в парната фаза на течен азот при ≤ -135 °C, до готовност за размразяване и приложение.

Приготвяне преди приложение

Подготовка за инфузията

- Координирайте времето за размразяване на Casgevy и инфузията. Потвърдете времето за инфузията предварително и определете началния час за размразяване, така че Casgevy да е на разположение за инфузията, когато пациента е готов, тъй като Casgevy трябва да се приложи в рамките на 20 минути след размразяване на флакона. Размразявайте и вливайте съдържанието на флаконите един по един.
- Преди размразяване потвърдете дали самоличността на пациента отговаря на информацията за пациента върху флакон(ите) с Casgevy. Не изваждайте флаконите с Casgevy от криоконтейнера, ако информацията върху конкретния етикет за пациента не съответства на пациента, за когото е предназначен продукта.
- Една доза Casgevy може да се съдържа в един или повече криоконсервирани специфични за пациента флакони. Проверете дали са налице всички флакони и потвърдете дали всеки флакон е в срок на годност, като използвате придружаващия Информационен лист на партидата (LIS).
- Огледайте флакона(ите) за евентуални счупвания или спуквания преди размразяване. Ако даден флакон е повреден, не вливайте съдържанието му.
- Съберете всичко необходимо за размразяването и изгледете продукта от флакона(ите). С изключение на водната баня всичко останало е за еднократна употреба. Съберете всичко необходимо за всеки флакон, който ще бъде приложен:
 - Водна баня
 - Спиртни тампони
 - Адаптер на флакона (позволяващ изтегляне без помощта на игла)
 - Филтър от неръждаема стомана 18 микрона
 - Спринцовка 30 ml луер лок
 - Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (5 до 10 ml необходими за всеки флакон)
 - Спринцовка 10 ml луер лок за промиване с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Размразяване на флаконите Casgevy

- Когато дозата се състои от множество флакони, размразете и приложете флаконите един по един. Докато размразявате един флакон, останалите флакони трябва да останат на крио-съхранение при ≤ -135 °C.

- Размразете всеки флакон при 37 °C на водна баня. Уверете се, че температурата на водната баня не надвишава 40 °C.
- Размразете всеки флакон, като го държите за гърлото и внимателно го завъртате по посока на часовниковата стрелка и обратно. Това може да отнеме от 10 до 15 минути.
- Не оставяйте флакона без наблюдение по време на размразяването.
- Размразяването е завършило, когато повече не се забелязват ледени кристали във флакона.
- Извадете флакона от водната баня веднага, щом се размрази.
- Размразеният продукт трябва да изглежда като полупрозрачна клетъчна дисперсия без чужди частички.
- Влейте в рамките на 20 минути след размразяването.
- Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

Приложение на Casgevy

Casgevy е само за автоложна употреба. Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху флакона(ите) Casgevy. Не вливайте Casgevy, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съвпада с пациента, за когото е предназначен продукта.

Дозата за даден пациент може да се състои от множество флакони. Трябва да се приложат всички флакони. Трябва да се влее целият обем от всеки флакон. Ако са доставени повече от един флакони, приложете изцяло всеки флакон, преди да преминете към размразяване и вливане на следващия флакон.

Поставяне на адаптера и филтъра на флакона

- Отстранете отделящата се пластинка от капачката на флакона; почистете разделителната преграда със спиртен тампон.
- Отстранете капачката върху шипа на адаптера.
- С палеца и показалеца на двете ръце натиснете адаптера навътре в разделителната преграда на флакона, като прилагате еднакъв натиск, докато се чуе еднократно изпукване.
- Изтеглете нагоре адаптера, докато почувствате, че се заключва.
- Прикрепете филтъра към адаптера на флакона.

Изтегляне на Casgevy от флакона

- Прикрепете празна спринцовка от 30 ml към филтъра.
- Изтеглете целия обем на продукта във флакона.
- Отстранете напълнената с продукта спринцовка от филтъра и я оставете настрана.
- Изтеглете 5 – 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в празната спринцовка от 10 ml.
- Прикрепете напълнената с разтвор на натриев хлорид спринцовка към филтъра.
- Инжектирайте разтвора на натриев хлорид във флакона Casgevy и отстранете празната спринцовка от филтъра. Изхвърлете празната спринцовка.
- Прикрепете пълната с продукта спринцовка към филтъра.
- Изтеглете съдържанието на флакона в спринцовката с продукта, след което отстранете спринцовката от филтъра.
- Опционалният идентифициращ продукта/пациента етикет може да бъде отлепен от Информационния лист на партидата (LIS) и залепен върху спринцовката.

Приложение на Casgevy чрез централен венозен катетър

- Casgevy трябва да се приложи в рамките на 20 минути след размразяване на продукта.
- Двама души трябва да потвърдят и проверят самоличността на пациента край болничното му легло преди инфузията на всеки флакон(и).
- Casgevy се прилага като интравенозен болус (интравенозно струйно).

- Общият обем Casgevy, приложен в рамките на един час, не трябва да надвишава 2,6 ml/kg.
- Не използвайте вграден филтър, когато вливате Casgevy.
- След приложението на всеки флакон Casgevy промийте венозната линия с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Повторете изброените по-горе стъпки за всички оставащи флакони.

След приложението на Casgevy

- Наблюдавайте жизнените показатели на всеки 30 минути от момента на вливането на първия флакон Casgevy до 2 часа след вливане на последния флакон Casgevy.
- След инфузията на Casgevy трябва да се следват стандартните процедури за грижи за пациента след трансплантация на HSC.
- Облъчвайте всички кръвни продукти, необходими в рамките на първите 3 месеца след инфузията на Casgevy.
- Пациентите не трябва да даряват кръв, органи, тъкани или клетки по което и да е време в бъдещето.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Casgevy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Casgevy (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1787/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 февруари 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Roslin Cell Therapies Ltd.
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX,
Обединено кралство

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, Tennessee 38118,
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Casgevy (екзагамглоген автотемцел) във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма с Националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Casgevy се пуска на пазара, всички медицински специалисти (МС) и пациенти/обгрижващи лица, от които се очаква да предписват, употребяват или да следят за приложението на Casgevy, имат достъп до/са снабдени със следните 2 обучителни пакета, имащи за цел да привлекат вниманието към значимите установени и потенциални рискове, свързани с Casgevy. Тези пакети ще бъдат преведени на местните езици, за да се осигури разбиране на предложените мерки за свеждане на риска до минимум от лекарите и пациентите:

- **Обучителният материал за лекаря се състои от**
 - Ръководство за медицински специалисти;
 - Кратка характеристика на продукта;
 - Ръководство за пациенти/обгрижващи лица;
 - Карта на пациента.
- **Информационният пакет за пациента се състои от**
 - Ръководство за пациенти/обгрижващи лица;
 - Карта на пациента;
 - Листовка.
- **Ръководството за медицински специалисти** трябва да съдържа следните основни елементи:
 - МС трябва да информира пациентите, лекувани с Casgevy, че съществува значим установен риск от забавено възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC и значими потенциални рискове от неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC, и онкогенеза, свързана с редактиране на гените, и подробна информация как могат да се сведат до минимум тези рискове.

Когато Casgevy се представя като възможно лечение и преди да се вземе решение за лечението, МС трябва да обсъди рисковете/ползите от Casgevy, включително следните:.

- Забавено възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC
 - Броят на тромбоцитите трябва да се следи и контролира в съответствие със стандартните насоки и медицинската преценка. Определяне на броя на кръвните клетки и други подходящи изследвания трябва бързо да се предприемат, когато възникнат клинични симптоми, предполагащи кървене.
 - Пациентите трябва да бъдат посъветвани относно риска от забавено възстановяване на тромбоцитите след присаждане на HSC, за какви симптоми и признаци, които биха могли да показват кървене, трябва да знаят, както и за необходимостта да се търси медицинска помощ, ако получат някои признаци или симптоми, предполагащи кървене.

- Неуспех при възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC
 - Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за абсолютен брой неутрофили и инфекции и да бъдат лекувани в съответствие със стандартните насоки и медицинската преценка. В случай на неуспех при възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC на пациентите трябва да бъде направено вливане на немодифицирани спасителни CD34⁺ клетки.
 - Пациентите трябва да бъдат посъветвани относно факта, че ако има неуспех при възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC след лечението с Casgevy, ще им бъде необходима инфузия на резервни CD34⁺ клетки и няма да получат полза от лечението с Casgevy, като ще продължат да са изложени на евентуални дългосрочни рискове.
- Онкогенеза, свързана с редактиране на гените
 - Онкогенезата, свързана с редактиране на гените, е теоретичен риск. След лечението с Casgevy пациентите трябва да бъдат наблюдавани ежегодно (включително с пълна кръвна картина) в съответствие със стандартните насоки и медицинската преценка. Ако се вземат проби от костен мозък и кръв за диагностициране на злокачествено хематологично заболяване, в случай че се потвърди злокачествено заболяване, МС трябва да вземат допълнителни проби за анализ от ППУ, за да се оцени връзката на злокачественото заболяване с лечението с Casgevy.
 - Пациентите трябва да бъде посъветвани относно теоретичния риск от онкогенеза, свързана с редактиране на гените, и да потърсят медицинска помощ при поява на признаци и симптоми на миелодисплазия, левкемия и лимфома.
- МС трябва да предостави на пациентите/обгрижващите лица Картата на пациента и Ръководството за пациенти/обгрижващи лица.
- Има ограничена информация относно дългосрочните ефекти. Ето защо се насърчава участието в дългосрочното, базирано на регистър проучване за оценка на резултатите за дългосрочна безопасност и ефективност при пациенти, които получават Casgevy за лечение на TDT или SCD. МС трябва да напомнят на пациентите, че е важно да се включат в 15-годишното, базирано на регистър проучване на дългосрочните ефекти и как да получат допълнителна информация.
- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните основни елементи:
 - Тази карта има за цел да информира МС, че пациентът е получил инфузия Casgevy.
 - Пациентът трябва да показва Картата на пациента на лекар или медицинска сестра винаги, когато има медицински преглед.
 - Пациентът трябва да има кръвните изследвания, назначени от лекаря.
 - Пациентът трябва да потърси медицински съвет при всякакви признаци на ниски нива на тромбоцити или бели кръвни клетки: силно главоболие, неестествена поява на синини, продължително кървене или кървене без нараняване (като кървене от носа, кървене от венците, кръв в урината, изпражненията или повърнати материи или изкашляне на кръв), висока температура, втрисане или инфекции.
 - Различните видове рак на кръвта са теоретичен риск. Пациентът трябва да потърси медицински съвет при всякакви признаци на умора, необяснима висока температура, нощно изпотяване, необяснима загуба на тегло, чести инфекции, задъхване или подуване на лимфните възли.

- **Ръководството за пациенти/обгрижващи лица** трябва да съдържа следните основни елементи:

Ръководството обяснява значението на цялостното разбиране на риска-ползата от лечението с Casgevy и че съществува ограничена информация за дългосрочните ефекти.

Ето защо преди да бъде взето решение за започване на терапията лекарят трябва да обсъди с пациента/обгрижващото лице следното:

- Как значимият установен риск от забавено присаждане на тромбоцити и значимият потенциален риск от неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC могат да бъдат открити и сведени до минимум, включително необходимостта от редовно проследяване на тромбоцитите и неутрофилите с редовни кръвни изследвания, докато се върнат на безопасно ниво.
- Да обясни, че съществува теоретичен риск за онкогенеза, свързана с редактиране на гените, и необходимостта от ежегодно наблюдение.
- Да обясни, че в случай на неуспех на възстановяването на неутрофилите след присаждане на HSC след лечението с Casgevy ще бъде направено вливане на немодифицирани спасителни клетки и пациентът няма да получи полза от Casgevy, но ще продължи да бъде изложен на възможните дългосрочни рискове.
- Да препоръча да се потърси медицинска консултация за всички признаци на нисък брой тромбоцити: силно главоболие, неестествена поява на синини, продължително кървене или кървене без нараняване (като кървене от носа, кървене от венците, кръв в урината, изпражненията или повърнати материи или изкашляне на кръв).
- Да препоръча да се потърси медицинска консултация за всички признаци на ниски нива на белите кръвни клетки: висока температура, втрисане или инфекции.
- Тъй като различните видове рак на кръвта са теоретичен риск, да препоръча да се търси медицинска консултация за всякакви признаци на рак на кръвта като умора, необяснена висока температура, нощно изпотяване, необяснена загуба на тегло, чести инфекции, задъхване или подуване на лимфните възли.
- Пациентът трябва да получи Карта на пациента, която трябва да показва на всеки лекар или медицинска сестра при медицински преглед.
- Да уведоми, че има налична ограничена информация относно дългосрочните ефекти на Casgevy и че е важно участието в базираното на регистър проучване за дългосрочно наблюдение от 15 години.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|--|---------------------|
| За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на екзагамглоген автотемцел при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) и тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от проучване, основано на данните от регистър в съответствие със съгласуван протокол. | 31 декември 2043 г. |

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

| Описание | Срок |
|--|---|
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване 111, проучване фаза 1/2/3 за оценка на безопасността и ефикасността на единична доза екзагамглоген автотемцел при лица с трансфузионно зависима β -таласемия. | 31 август 2026 г. |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване 121, проучване фаза 1/2/3 за оценка на безопасността и ефикасността на единична доза екзагамглоген автотемцел при лица с тежка форма на SCD. | 31 август 2026 г. |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване 151, проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на единична доза екзагамглоген автотемцел при педиатрични пациенти с тежка форма на SCD на възраст от 2 до 11 години. | 31 декември 2027 г. |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) и тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи междинните резултати от проучване 161, проучване фаза 3b за оценка на безопасността и ефикасността на единична доза екзагамглоген автотемцел при лица с TDT или тежка форма на SCD. | 31 декември 2027 г. |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от проучване 171, проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на единична доза екзагамглоген автотемцел при лица с тежка форма на SCD, генотип β^S/β^C . | 30 юни 2032 г. |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) и тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да проведе и представи междинните резултати от проучване, базирано на данни от регистър в съответствие със съгласуван протокол. | Междинен доклад: 31 декември 2027 г. Доклади за напредъка: с годишното подновяване |
| За да се потвърди ефикасността и безопасността на екзагамглоген автотемцел при пациенти с трансфузионно зависима β -таласемия (TDT) и | Междинни доклади: |

| Описание | Срок |
|--|--|
| <p>тежка форма на сърповидно-клетъчна болест (SCD) на възраст 12 и повече години, ПРУ трябва да представи междинните резултати от проучване 131, дългосрочно, проследяващо, открито изпитване за оценка на безопасността и ефикасността в продължение на 15 години при лица с TDT и тежка форма на SCD, които са получили лечение с екзагамглоген автотемцел в предишни клинични изпитвания.</p> | <p>31 август 2026 г. и 31 август 2029 г.</p> |

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Casgevvy 4 – 13×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия
екзагамблуген автотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки CD34⁺ клетки, редактирани в еритроидно специфичния енхансер на гена *BCL11A*. Всеки флакон съдържа 4 – 13×10^6 клетки/ml.
Това лекарство съдържа клетки с човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

CryoStor CS5 (съдържа диметил сулfoxид и декстран 40). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

1,5 до 20 ml на флакон

Вижте Информационния лист на партидата за броя флакони и CD34⁺ клетки на флакон за този пациент.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка при ≤ -135 °C, до готовност за размразяване и приложение. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1787/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ID на пациента:
Собствено име:
Фамилно име:
DOB на пациента:
COI ID:
Партида:
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Casgevvy 4 – 13×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия
екзагамглоген автотемцел (CD34⁺ клетки)
Само за интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ID на пациента:
Собствено име:
Фамилно име:
COI ID:
DOB на пациента:
Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 до 20 ml на флакон
Вижте Информационния лист на партидата за брой флакони и CD34⁺ клетки на флакон за този пациент.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯТ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА (LIS), ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Casgevy 4 – 13×10^6 клетки/ml инфузионна дисперсия
екзагамблоген автотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки CD34⁺ клетки, редактирани в еритроидно специфичния енхансер на гена *BCL11A*.

Всеки флакон съдържа $4 - 13 \times 10^6$ клетки/ml.

Това лекарство съдържа клетки с човешки произход.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ, И ДОЗА ОТ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Информация за доставената(ите) партида(и):

| Номер на партида | COI | SEC | DIN (Избройте всички събирания) | Брой флакони | Общ обем (ml) | Концентрация ($\times 10^6$ клетки/ml) | Общо CD34+ клетки ($\times 10^6$) |
|------------------|-----|-----|------------------------------------|--------------|---------------|---|-------------------------------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| | Брой флакони за доза | Доза ($\times 10^6$ CD34 ⁺ клетки/kg) |
|------|----------------------|---|
| Общо | | |

Етикет(и) за спринцовка, включен(и) в този пакет: [Един отпечатан етикет за спринцовката за всеки флакон.]

ID на пациента:
Собствено име:
Фамилно име:
DOB на пациента:
COI ID:
Партида:

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозно приложение.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запазете този документ, за да бъде на разположение при подготовка за приложение на Casgevy.
Само за автоложна употреба.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка при ≤ -135 °C, до готовност за размразяване и приложение. Когато дозата се състои от множество флакони, размразете и прилагайте флаконите един по един. След размразяване не замразявайте повторно.

7. СРОКА НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ЗА ПАРТИДАТА ИНФОРМАЦИЯ

Годен до:

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

SEC:

ID на пациента:

Собствено име на пациента:

Фамилно име на пациента:

DOB на пациента:

COI ID:

DIN:

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1787/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента или обгрижващото лице

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
екзагамглоген автотемцел (exagamglogene autotemcel) (CD34⁺ клетки)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Casgevy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Casgevy
3. Как се прилага Casgevy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Casgevy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Casgevy и за какво се използва

Какво представлява Casgevy

Casgevy представлява продукт за генна терапия, който съдържа активното вещество екзагамглоген автотемцел.

Casgevy е произведен конкретно за Вас, като са използвани Вашите собствени кръвни стволови клетки. Кръвните стволови клетки могат да се превърнат в други кръвни клетки, включително червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и кръвни тромбоцити. Тези клетки се събират от кръвта Ви, след това се модифицират генетично и Ви се прилагат обратно в болница като присадка.

За какво се използва Casgevy

Casgevy се използва за лечение на:

- **Хора на 12 и повече години с бета-таласемия**, които се нуждаят от редовни кръвопреливания (трансфузионно зависима таласемия, ТЗТ). Хората с ТЗТ не произвеждат достатъчно хемоглобин, протеин в кръвта, който разнося кислорода в организма, поради генетичен дефект. Това причинява анемия и те се нуждаят от редовни кръвни трансфузии.
- **Хора на 12 и повече години със сърповидно-клетъчна болест (СКБ)**, които имат чести болезнени кризи (наречени вазооклузивни кризи или ВОК). Пациентите със СКБ имат различна форма на хемоглобин (сърповидно-клетъчен хемоглобин или HbS) от другите хора поради генетичен дефект. HbS води до необичайни червени кръвни клетки със сърповидна форма, които се слепват и не могат лесно да се движат през кръвоносните съдове. Това може да доведе до блокиране на кръвоносните съдове, наречено ВОК.

Как действа Casgevy

Casgevy действа, като увеличава образуването на специален вид хемоглобин, наречен Хемоглобин F (*фетален хемоглобин* или HbF). Наличието на повече HbF подобрява

образуването и функцията на червените кръвни клетки. Вследствие на това хората с ТЗТ може да нямат нужда от преливания на кръв, а хората със сърповидно-клетъчна болест може да не получат ВОК.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Casgevy

Не трябва да Ви бъде приложен Casgevy:

- ако сте алергични към **екзагамноген автотемцел** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към **някоя от съставките** в лекарствата, които ще Ви бъдат дадени, за да бъдете подготвени за лечението с Casgevy (вижте точка 3).

Трябва да кажете веднага на лекаря си, ако някое от посочените по-горе се отнася за Вас или ако не сте сигурни. Лечението няма да Ви бъде приложено, ако сте алергични към някое от тези лекарства.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Casgevy.

Преди лечението с Casgevy:

- Преди да Ви бъде приложен Casgevy, ще получите **два други вида лекарства**. За повече информация за тези лекарства вижте точка 3.
 - **Лекарство(а) за мобилизация** за придвижване на кръвните стволови клетки от костния Ви мозък в кръвообръщението, така че да могат да бъдат събрани за производство на Casgevy. Тази стъпка ще отнеме 2-6 дни.
 - **Лекарство за кондициониране** Ви се дава малко преди да Ви бъде приложен Casgevy. Това създава пространство в костния мозък за нови клетки след лечението с Casgevy.
- Лекарят ще обсъди **възможното въздействие на лекарството за кондициониране върху фертилитета**. Вижте по-долу „*Фертилитет при мъже и жени*“.
- При хора със СКБ може да бъде по-трудно придвижването на кръвните стволови клетки от костния мозък, и следователно тяхното събиране е по-трудно, в сравнение с хората с ТЗТ. Ето защо може да са необходими повече мобилизации и събирания при хората със СКБ в сравнение с тези с ТЗТ.

След лечението с Casgevy:

- За известно време ще имате по-малко кръвни клетки, докато Casgevy се установи в гръбначния Ви мозък. Това включва
 - Ниски нива на тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва). Ниските нива на тромбоцити може да бъдат причина за кървене.
Трябва да кажете на Вашият лекар веднага, ако имате някой от следните признаци на ниски нива на тромбоцитни клетки: тежко главоболие, неестествена поява на синини, продължително кървене или кървене без нараняване като кървене от носа, кървене от венците, кръв в урината, изпражненията или повърнати материи или изкашляне на кръв.
 - Ниски нива на неутрофили (вид бели кръвни клетки, които обикновено предотвратяват инфекции). При ниски нива на неутрофили инфекции може да са по-вероятни.
Трябва да кажете на Вашият лекар веднага, ако имате някои от следните признаци на ниски нива на бели кръвни клетки: висока температура, втрисане или други признаци на инфекции като зачервено гърло, кашлица или задъхване, болка или парене при уриниране или често уриниране, или диария.
- Вашият лекар ще наблюдава нивата на кръвните Ви клетки и ще Ви предписва лечение според случая. Лекарят ще Ви каже, когато Вашите тромбоцити и неутрофили се върнат към безопасни нива.

- Лекарят ще наблюдава нивата на кръвните Ви клетки и общото Ви здравословно състояние, за да помогне на изследователите да разберат дългосрочните ефекти на Casgevy.
- При някои пациенти нивата на хемоглобин може да са по-ниски от обичайно очакваното за тяхната възраст и пол.
- След лечение с Casgevy има теоретичен риск от различни видове рак на кръвта (миелодисплазия, левкемия или лимфома), въпреки че това не се наблюдава в проучванията с Casgevy. Вашият лекар ще Ви наблюдава най-малко веднъж годишно в продължение на 15 години за признаци на различни видове рак на кръвта.
- Съставките на Casgevy, наречени диметил сулфоксид (DMSO), декстран 40 и Cas9, може да причинят сериозни алергични реакции. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на алергична реакция както по време на лечението с Casgevy, така и след него. Вижте също точка 2 „Casgevy съдържа натрий и диметил сулфоксид (DMSO).
- Casgevy е изследван за наличието на инфекциозни микроби, но остава малък риск от инфекция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на инфекции и ще Ви определят лечение според случая.
- След лечение с Casgevy **Ви не трябва да дарявате** кръв, органи, тъкани или клетки.
- Casgevy е съставен от Вашите собствени клетки и се прилага само на Вас. Информацията за лекарствените продукти на клетъчна основа трябва да се пази в продължение на 30 години в болницата, където получавате лечението. Информацията, която се съхранява, ще включва Вашето име, името на продукта и номера(ата) на партидата(ите) Casgevy, които получавате.

Ако лечението с Casgevy не може да бъде осъществено или е неуспешно

Ако Casgevy не може да бъде приложен след лекарството за кондициониране или ако модифицираните кръвни стволови клетки не се установят в организма Ви, лекарят може да реши да Ви направи венозна инжекция, която съдържа Вашите спасителни клетки (Вашите собствени оригинални и необработени кръвни стволови клетки), които са събрани и съхранени преди началото на лечението (вижте точка 3). Ако Ви бъдат приложени спасителни клетки, Ви няма да имате полза от лечението и ще продължавате да се нуждаете от лечение за ТЗТ или СКБ.

Деца под 12-годишна възраст

Casgevy не трябва да се прилага на деца под 12 години. Все още не е известно дали Casgevy е безопасен и ефективен при тези деца.

Други лекарства и Casgevy

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте лекарства, които отстраняват желязото от организма Ви (хелатиращи средства като декстероксамин, деферипрон и/или деферазирокс) за период от най-малко 7 дни преди да Ви бъде приложено лекарството за кондициониране. Вашият лекар ще Ви посъветва дали и кога можете да започнете да приемате тези лекарства след лечението с Casgevy.

Не приемайте други лекарства за сърповидно-клетъчна болест (като хидроксиурейя/хидроксикарбамид, кризанлизумаб или вокселотор) за период от най-малко 8 седмици преди да Ви бъдат приложени лекарствата за мобилизация и кондициониране. Вашият лекар ще Ви посъветва дали и кога да започнете да приемате тези лекарства след лечението с Casgevy.

Ваксини, наречени „живи ваксини“, не трябва да се прилагат за период от 6 седмици преди кондициониращото лекарство, използвано за подготовка за лечението с Casgevy, нито след лечението, докато Вашата имунна система (защитната система на организма) се възстановява. Говорете с Вашия лекар дали трябва да имате някакви **ваксинации**.

Бременност

Това лечение не трябва да се прилага по време на бременност поради възможните ефекти на лекарството за кондициониране. Ефектите на Casgevy при бременни жени са неизвестни. Говорете с Вашия лекар относно бременност след получаване на Casgevy.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с Casgevy, **говорете незабавно с Вашия лекар.**

Ако сте жена, която може да забременее, **ще Ви бъде направен тест за бременност** преди започване на лекарства за мобилизация и кондициониране, за да се гарантира, че не сте бременна.

Контрацепция при мъже и жени

Ако сте жена, която е в състояние да забременее, или мъж, който е способен да има дете, **Ви трябва да използвате ефективен метод на контрацепция** от началото на лечението за мобилизация и за период от **най-малко 6 месеца** след получаване на Casgevy. Говорете с Вашия лекар кои методи на контрацепция са подходящи.

Кърмене

Кърменето трябва да се спре по време на кондиционирането поради възможните ефекти на лекарството за кондициониране. Не е известно дали съставките на Casgevy могат да преминат в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползата от кърмене за Вашето дете спрямо потенциалните рискове от лечението.

Фертилитет при мъжете и жените

Може да не е възможно да забременеете или да заченете дете, след като Ви е приложено лекарството за кондициониране. **Трябва да обсъдите Вашите опции с лекаря си преди лечението.** Те може да включват съхраняване на репродуктивен материал (например яйцеклетки, сперма), който да се използва на по-късен етап.

Шофиране и работа с машини

Лекарството за мобилизация и лекарствата за кондициониране, използвани преди лечението с Casgevy, може да причинят замаяване и умора. Ако се почувствате замаяни, уморени или зле, не шофирайте, не работете с машини и не вземайте участие в дейности, за които се изисква да сте бодри.

Casgevy съдържа натрий и диметил сулфоксид (DMSO)

Това лекарство съдържа приблизително 5,3-70 mg натрий (основна съставка на трапезната сол) на флакон. Това количество е еквивалентно на 0,3-4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Общият брой флакони, съставляващи доза, е различен за всеки пациент.

Това лекарство съдържа приблизително 50 mg DMSO на ml. Вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“.

3. Как се приготвя и прилага Casgevy

Casgevy се прилага само веднъж.

Casgevy може да бъде прилаган само в сертифициран медицински център (специализирана болница) от лекари с опит в трансплантирането на стволови клетки и лечението на пациенти със заболявания на кръвта като ТЗТ и СКБ.

СТЪПКА 1: Преди лечението с Casgevy лекар ще Ви приложи **лекарство за мобилизация**. Това лекарство придвижва кръвни стволови клетки от гръбначния Ви мозък в кръвта. След това клетките се събират в машина, която разделя различните кръвни клетки (това се нарича *афереза*). Цялата стъпка може да се повтори повече от веднъж. Всяка стъпка за събиране отнема около седмица.

„Спасителни клетки“ също се събират и съхраняват в болницата. Това са Вашите съществуващи кръвни стволови клетки и се съхраняват необработени в случай че възникне проблем в процеса на лечението. Вижте по-горе в точка 2, „Ако лечението с Casgevy не може да бъде осъществено или е неуспешно“.

СТЪПКА 2: Вашите кръвни стволови клетки ще бъдат изпратени в производствения център, където ще бъдат **използвани за създаване на Casgevy**. Може да отнеме до 6 месеца от времето, когато бъдат събрани Вашите клетки за производство и изследване на Casgevy, преди той да бъде върнат на Вашия лекар.

СТЪПКА 3: Малко преди присаждането на Вашите стволови клетки лекарят ще Ви приложи **лекарство за кондициониране** в болницата. Тази стъпка отнема около 2 до 6 дни и ще Ви подготви за лечението, като се отстранят клетки от гръбначния мозък, така че да могат да бъдат заменени с модифицираните клетки в Casgevy. След като Ви бъде приложено това лекарство, броят на кръвните клетки ще падне до много ниски нива (вижте точка 4). От този момент Вие ще останете в болницата до след вливането на Casgevy.

СТЪПКА 4: Един или повече флакони с Casgevy ще бъдат приложени като инжекция във вена чрез централен венозен катетър. Централните венозни катетри представляват тесни, гъвкави тръбчички, които се поставят от лекар в голяма вена, за да се осигури достъп до кръвообръщението. Рисковете от катетрите са инфекции и образуване на кръвни съсиреци. Лекарят и сестрите ще Ви наблюдават за евентуални усложнения от централния венозен катетър. Прилагането на всички инжекции може да отнеме няколко часа. След като Ви бъде приложен Casgevy, Вие ще останете в болницата, за да може Вашият медицински екип внимателно да наблюдава възстановяването Ви. Това може да отнеме приблизително 2 месеца, но времето може да е различно. Лекар ще реши кога може да си отидете у дома.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра за възможните нежелани реакции.

Някои нежелани реакции са свързани с лекарството за мобилизация и лекарството за кондициониране. Трябва също да прочетете листовките на тези лекарства.

Следните сериозни нежелани реакции могат да възникнат в рамките на първите няколко дни или седмици след лечението, но могат и да се проявят много по-късно.

- Болка в горната дясна област на корема под ребрата, пожълтяване на очите или кожата, бързо наддаване на тегло, отичане на ръцете, краката и корема и затруднено дишане. **Това може да са признаци на сериозно заболяване на черния дроб**, наречено венооклузивна болест.

- Силно главоболие, неестествена поява на синини, продължително кървене или кървене без нараняване като кървене от носа, кървене от венците, кръв в урината, изпражненията или повърнати материи или изкашляне на кръв.
Това може да са признаци на *тромбоцитопения*, ниски нива на тромбоцитни клетки, която може да намали способността на кръвта да се съсирва и може да доведе до кървене.
- Висока температура, втрисане или инфекции.
Това може да са признаци на *неутропения*, ниски нива на бели кръвни клетки, наречени неутрофили, които се борят с инфекции.

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции.

Други нежелани реакции, възникващи от лекарството за мобилизация и събирането на клетките

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- повръщане
- главоболие
- болка в корема
- болка в костите или мускулите

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- белодробно заболяване със симптоми на внезапна болка в гръдния кош, висока температура, затруднено дишане и признаци на събиране на течност в белите дробове, установено при рентгенова снимка, което се проявява при сърповидно-клетъчна болест (остър гръден синдром)
- болезнена сърповидно-клетъчна криза (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- висока температура
- високи нива на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- диария
- болка в устата и гърлото
- изтръпване в устата
- болка в ставите
- обща болка
- умора
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- ниски нива на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия)
- високи нива на фосфати в кръвта (хиперфосфатемия)

Други нежелани реакции, възникващи от лекарството за кондициониране

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- висока температура в период на нисък брой неутрофили (вид бели кръвни клетки) (фебрилна неутропения)
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- ниски нива на лимфоцити, вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- ниски нива на вид бели кръвни клетки (левкопения)
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- високи нива на фосфати в кръвта (хиперфосфатемия)
- ниски нива на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия)
- ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- задържане на течности
- главоболие

- висока температура
- умора
- кръвене от носа
- гадене
- повръщане
- стомашна болка
- възпаление на стомашната лигавица
- запек
- диария
- болка в устата и гърлото
- възпаление на лигавиците, например венците (мукозит)
- понижен апетит
- загуба на тегло
- болка в костите или мускулите
- суха кожа
- лющещ се кожа
- промяна на цвета на кожата и ноктите
- малки точки кръв под кожата
- обрив
- косопад (алопеция)
- високи нива на билирубин в кръвта, продукт на разпада на червените кръвни клетки, което може да причини пожълтяване на кожата и очите (хипербилирубинемия)
- повишени нива на чернодробен ензим в кръвта (аланин аминотрансфераза)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- редица симптоми, подобни на пневмония, като висока температура, втрисане, кашлица и проблеми с дишането, които възникват без признаци на инфекция в белия дроб (синдром на идиопатична пневмония)
- неспособност на белите дробове да подават кислород в кръвта Ви (дихателна недостатъчност)
- затруднено дишане
- инфекция в кръвта (сепсис)
- инфекция в кръвта, причинена от бактерията *Klebsiella* (сепсис, причинен от *Klebsiella*)
- инфекция на белия дроб (пневмония)
- инфекция на устата, причинена от гъбичка (орална кандидоза)
- инфекция на космените фоликули (фоликулит)
- ускорен сърдечен пулс (тахикардия)
- повишени нива на чернодробни ензими в кръвта (аспартат аминотрансфераза, гама-глутамилтрансфераза)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- ниски нива на кислород в кръвта (хипоксия)
- уголемен черен дроб
- уголемена слезка
- увреждане на нервите на ръцете и/или краката, причиняващо болка или изтръпване, парене и „иглички“ (периферна невропатия)
- проблеми с нервите, причиняващи болка или изтръпване, парене и „иглички“ (периферна сензорна невропатия)
- невралгия
- проблеми с вкуса
- замъглено зрение
- сухи очи
- горещи вълни

- кашлица
- лошо храносмилане
- заболяване, при което стомашна киселина преминава от стомаха в *езофагуса* или хранопровода (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- кървене от венците (гингивално кървене)
- зачервено гърло
- затруднено преглъщане
- възпаление в дебелото черво, причиняващо болка и диария (колит)
- възпаление на хранопровода (езофагит)
- кръв в повърнатите материи
- ректално кървене
- възпаление на стомаха и червата
- язви в устата
- обща болка
- болезнено уриниране
- кръв в урината
- пропусната менструация
- кървене между менструационни цикли
- нередовна менструация
- болка във вулвата и вагината
- ранна менопауза
- наддаване на тегло
- поява на синини
- сърбеж
- зачервяване на кожата
- порязвания или одрасквания по кожата
- ниски нива на всички видове кръвни клетки (панцитопения)
- ниски нива на ретикулоцити, вид незрели червени кръвни клетки (ретикулоцитопения)
- кървене в област от мозъка, участваща в равновесието и координацията (церебеларен кръвоизлив)
- абнормно (неестествено) увеличаване на течността около мозъка и гръбначния мозък (хидроцефалия)
- ниски нива на албумин, протеин в кръвта (хипоалбуминемия)
- ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия)
- болка в ставите
- по-продължително време за съсирване на кръвта
- по-високи нива на маркер за възпаление (С-реактивен протеин)
- по-продължително време, за да започнат трансплантираните клетки да нарастват и произвеждат нормални кръвни клетки (забавено присаждане)

Други нежелани реакции, възникващи с Casgevу

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- нарушение на имунната система (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), при което видове бели кръвни клетки (хистиоцити и лимфоцити) се натрупват в органите, като причиняват прекомерно възпаление и разрушаване на тъканта. Симптомите може да включват висока температура, която не се дължи на инфекция и не се повлиява от антибиотици, уголемен черен дроб и/или слезка, кожен обрив, проблеми с дишането, лесна поява на синини, ниско кръвно налягане, отклонения в бъбреците и проблеми със сърцето
- затруднено дишане, което може да изисква кислород, за да Ви се помогне да дишате, понякога с болка в гръдния кош, висока температура, втрисане или кашлица (синдром на остър респираторен дистрес)

- редица симптоми, подобни на пневмония, като висока температура, втрисане, кашлица и проблеми с дишането, които възникват без признаци на инфекция в белия дроб (синдром на идиопатична пневмония)
- ускорен сърдечен пулс (тахикардия)
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- ниски нива на бели кръвни клетки (левкопения)
- ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия)
- главоболие
- усещания като изтръпване, мравучкане, боцкане (парестезия)
- кървене от носа
- обрив
- малки точици кръв под кожата
- висока температура
- втрисане
- по-продължително време, за да започнат трансплантираните клетки да нарастват и произвеждат нормални кръвни клетки (забавено присаждане)
- събития като втрисане и ускорен сърдечен пулс, докато Ви се прилага Casgevy (реакции, свързани с инфузията)

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някои от тези нежелани реакции. **Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако** някоя от тези нежелани реакции се влоши.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Casgevy

Тази информация е предназначена само за лекари и медицински сестри.

Тъй като това лекарство ще бъде приложено от квалифициран лекар или медицинска сестра, те отговарят за правилното съхранение на лекарството преди и по време на неговото приложение, а така също и за правилното му изхвърляне.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху всеки флакон.

Да се съхранява замразено при или под $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ в продължение на максимум две години. Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка до готовност за размразяване. Размразявайте флаконите един по един. Не размразявайте, докато не сте готови за вливането. Не замразявайте повторно след размразяване. След размразяване съхранявайте на стайна температура ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) и извършете вливането в рамките на 20 минути.

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Casgevy

- Активно вещество: екзагамглоген автотемцел. Всеки ml Casgevy съдържа $4-13 \times 10^6$ CD34⁺ клетки (кръвни стволови клетки).
- Други съставки: разтвор, използван за съхранение на замразени клетки, който съдържа натрий, диметил сулфоксид (DMSO) и декстран 40. Вижте точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Casgevy“.

Как изглежда Casgevy и какво съдържа опаковката

Casgevy представлява полупрозрачна инфузионна дисперсия. Casgevy се доставя във флакони, съдържащи 1,5 ml до 20 ml. Един или повече флакони са опаковани в картонена опаковка. Една картонена опаковка може да съдържа до 9 флакона. Броят флакони е специфичен за дозата за всеки пациент. Вашата доза може да се състои от множество флакони и картонени опаковки.

Вашето име и дата на раждане, а така също и кодирана информация, която Ви идентифицира като лицето, за което лекарството е предназначено, са отпечатани върху всяка картонена опаковка и всеки флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия
Тел.: +353 (0)1 761 7299

Производител
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ирландия
Тел.: +353 (0)1 761 7299

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Само за медицински специалисти

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Casgevy е предназначен само за автоложна употреба. Не вземайте проба от лекарствения продукт, недейте да му въздействате или да го облъчвате. Облъчването би могло да доведе до инактивиране на продукта.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Casgevy, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Получаване и съхранение на Casgevy

- Casgevy се изпраща в лечебния център в криоконтейнер.
- Потвърдете данните на пациента върху етикета(ите) на продукта и Информационния лист на партидата (LIS).
- Съхранявайте в парната фаза на течен азот при ≤ -135 °C, до готовност за размразяване и приложение.

Приготвяне преди приложение

- Координирайте времето за размразяване на Casgevy и инфузията. Потвърдете времето за инфузията предварително и определете началния час за размразяване, така че Casgevy да е на разположение за инфузията, когато пациента е готов, тъй като Casgevy трябва да се приложи в рамките на 20 минути след размразяване на флакон. Размразявайте и вливайте флаконите един по един.
- Преди размразяване потвърдете дали самоличността на пациента отговаря на информацията за пациента върху флакон(ите) с Casgevy. Не изваждайте флаконите с Casgevy от криоконтейнера, ако информацията върху конкретния етикет за пациента не съответства на пациента, за когото е предназначен продукта.
- Една доза Casgevy може да се съдържа в един или повече криоконсервирани специфични за пациента флакони. Проверете дали са налице всички флакони и потвърдете дали всеки флакон е в срок на годност, като използвате придружаващия Информационен лист на партидата (LIS).
- Съберете всичко необходимо за размразяването и изтеглете продукта от флакона(ите). С изключение на водната баня всичко останало е за еднократна употреба. Съберете всичко необходимо за всеки флакон, който ще бъде приложен:
 - Водна баня
 - Спиртни тампони
 - Адаптер на флакона (позволяващ изтегляне без помощта на игла)
 - Филтър от неръждаема стомана 18 микрона
 - Спринцовка 30 ml луер лок
 - Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (5 до 10 ml необходими за всеки флакон)
 - Спринцовка 10 ml луер лок за промиване с разтвор на натриев хлорид

Размразяване на флаконите Casgevy

- Когато дозата се състои от множество флакони, размразете и приложете флаконите един по един. Докато размразявате един флакон, останалите флакони трябва да останат на крио-съхранение при ≤ -135 °C.

- Размразете всеки флакон при 37 °С на водна баня. Уверете се, че температурата на водната баня не надвишава 40 °С.
- Размразете всеки флакон, като го държите за гърлото и внимателно го завъртате по посока на часовниковата стрелка и обратно. Това може да отнеме от 10 до 15 минути. Не оставяйте флакона без наблюдение по време на размразяването.
- Размразяването е завършило, когато повече не се забелязват ледени кристали във флакона.
- Извадете флакона от водната баня веднага, щом се размрази.
- Размразеният продукт трябва да изглежда като полупрозрачна клетъчна дисперсия без чужди частички.
- Влейте в рамките на 20 минути след размразяването.
- Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

Приложение на Casgevy

Casgevy е само за автоложна употреба. Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху флакона(ите) Casgevy. Не вливайте Casgevy, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съвпада с пациента, за когото е предназначен продукта.

Дозата за даден пациент може да се състои от множество флакони. Трябва да се приложат всички флакони. Трябва да се влее целият обем от всеки флакон. Ако са доставени повече от един флакони, **приложете изцяло всеки флакон, преди да преминете към размразяване и вливане на следващия флакон.**

1. Поставяне на адаптера и филтъра на флакона

- Отстранете отделящата се пластинка от капачката на флакона; почистете разделителната преграда със спиртен тампон.
- Отстранете капачката върху острието на адаптера.
- С палеца и показалеца на двете ръце натиснете адаптера навътре в разделителната преграда на флакона, като прилагате еднакъв натиск, докато се чуе еднократно изпукване.
- Изтеглете нагоре адаптера, докато почувствате, че се заключва.
- Прикрепете филтъра към адаптера на флакона.

2. Изтегляне на Casgevy от флакона

- Прикрепете празна спринцовка от 30 ml към филтъра.
- Изтеглете целия обем на продукта във флакона.
- Отстранете напълнената с продукта спринцовка от филтъра и я оставете настрана.
- Изтеглете 5 – 10 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в празната спринцовка от 10 ml.
- Прикрепете напълнената с разтвор на натриев хлорид спринцовка към филтъра.
- Инжектирайте разтвора на натриев хлорид във флакона Casgevy и отстранете празната спринцовка от филтъра. Изхвърлете празната спринцовка.
- Прикрепете пълната с продукта спринцовка към филтъра.
- Изтеглете съдържанието на флакона в спринцовката с продукта, след което отстранете спринцовката от филтъра.
- Опционалният идентифициращ продукта/пациента етикет може да бъде отлепен от Информационния лист на партидата (LIS) и залепен върху спринцовката.

3. Приложение на Casgevy чрез централен венозен катетър

- Casgevy трябва да се приложи в рамките на 20 минути след размразяване на продукта.
- Двама души трябва да потвърдят и проверят самоличността на пациента край болничното му легло преди инфузията на всеки флакон(и).
- Casgevy се прилага като интравенозен болус.

- Общият обем Casgevy, приложен в рамките на един час, не трябва да надвишава 2,6 ml/kg.
- Не използвайте вграден филтър, когато вливате Casgevy.
- След приложението на всеки флакон Casgevy промийте венозната линия с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Повторете изброените по-горе стъпки за всеки оставащ флакон.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Casgevy, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Casgevy (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.