PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Casgevy 4-13 × 10^6 buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Přípravek Casgevy (exagamglogen autotemcel) je geneticky modifikovaná autologní populace buněk obohacená $CD34^+$ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (*haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) editované *ex vivo* za použití CRISPR/Cas9 v enhancerové oblasti genu *BCL11A* specifické pro erytroidní buňky.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička přípravku Casgevy, specifická pro konkrétního pacienta, obsahuje exagamglogen autotemcel, jehož koncentrace geneticky modifikovaných autologních buněk obohacených o $CD34^+$ populaci je závislá na výrobní šarži. Léčivý přípravek je dodáván v jedné nebo více injekčních lahvičkách celkově obsahujících infuzní disperzi 4-13 × 10^6 buněk/ml životaschopných buněk obohacených o $CD34^+$ populaci, suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 až 20 ml infuzní disperze.

Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně počtu injekčních lahviček (viz bod 6), který má být podán, jsou uvedeny v přiloženém informačním listu šarže (*Lot information sheet*, LIS) nacházejícím se na víku kryopřepravky používané pro přepravu.

<u>Pomocné látky se známým účinkem:</u>

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg dimethylsulfoxidu (DMSO) v jednom ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v jednom ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Průhledná infuzní disperze buněk, bez cizorodých částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

β-talasemie

Přípravek Casgevy je indikován k léčbě β-talasemie závislé na transfuzi (*transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT) u pacientů ve věku 12 let a starších, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (*haematopoietic stem cell*, HSC) a není k dispozici příbuzný dárce HSC s odpovídajícím lidským leukocytárním antigenem (*human leukocyte antigen*, HLA).

Srpkovitá anemie

Přípravek Casgevy je indikován k léčbě těžké srpkovité anemie (*sickle cell disease*, SCD) u pacientů ve věku 12 let a starších s opakujícími se vazookluzivními krizemi (*vaso-occlusive crises*, VOC), u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC) a není k dispozici příbuzný dárce HSC s odpovídajícím lidským leukocytárním antigenem (HLA).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Casgevy musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s transplantací HSC a léčbou pacientů s β-hemoglobinopatiemi, který musí být vyškolen v podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před zahájením mobilizace, aferézy a myeloablativní přípravy ověřte, že transplantace hematopoetických kmenových buněk je pro pacienta vhodná.

Dávkování

Přípravek Casgevy je určen k autolognímu použití (viz bod 4.4).

Léčba spočívá v podání jedné dávky obsahující infuzní disperzi životaschopných $CD34^+$ buněk v jedné nebo více injekčních lahvičkách.

Minimální doporučená dávka přípravku Casgevy je 3×10^6 $CD34^+$ buněk/kg tělesné hmotnosti.

Další informace týkající se dávky naleznete v přiloženém informačním listu šarže (LIS).

Mobilizace a aferéza

Pacienti musí podstoupit mobilizaci $CD34^+$ HSPC a následnou aferézu k izolaci $CD34^+$ buněk pro výrobu léčivého přípravku.

Během každého cyklu mobilizace a aferézy maximalizujte odběr $CD34^+$ buněk pro výrobu přípravku. Pokud je to klinicky tolerováno, pokračujte dva po sobě jdoucí dny v jednom cyklu v odběru buněk pro výrobu přípravku. Pro výrobu přípravku se doporučuje celková cílová velikost odběru nejméně 20×10^6 $CD34^+$ buněk/kg. Odebrané buňky mají být odeslány k výrobě přípravku, i když není dosaženo celkové cílové velikosti odběru. Kromě toho je třeba odebrat alespoň 2×10^6 $CD34^+$ buněk/kg jako záložní nemodifikované záchranné buňky. V případě potřeby lze k získání záložních záchranných buněk použít třetí den odběru buněk.

Pokud není po počáteční výrobě léčivého přípravku dosaženo minimální dávky přípravku Casgevy, bude muset pacient podstoupit další cykly mobilizace a aferézy, aby se získalo více buněk pro další výrobu přípravku. Mezi jednotlivými cykly mobilizace a aferézy musí být odstup minimálně 14 dní.

Záložní odběr nemodifikovaných záchranných buněk ≥ 2 × 10^6 $CD34^+$ buněk/kg musí být pacientovi odebrán a kryokonzervován před zahájením myeloablativního přípravného režimu a infuzí přípravku Casgevy.

Nemodifikované buňky mohou být potřebné jako záchranná léčba v kterékoli z následujících situací: znehodnocení přípravku Casgevy po zahájení myeloablativního přípravného režimu a před infuzí přípravku Casgevy; selhání přihojení štěpu neutrofilů; nebo ztráta přihojení po infuzi přípravku Casgevy.

Popis režimu mobilizace použitého v klinické studii viz bod 5.1. Před léčbou přípravkem Casgevy si přečtěte souhrn údajů o přípravku pro léčivé přípravky používané při mobilizaci.

β-talasemie
Před aferézou se doporučuje, aby pacienti podstoupili transfuzi (transfuze) červených krvinek (*red blood cell*, RBC) s cílem udržet celkovou koncentraci hemoglobinu (Hb) ≥ 11 g/dl.

Srpkovitá anemie
Před provedením aferézy se doporučuje, aby pacienti podstoupili výměnu RBC nebo jednoduchou transfuzi (transfuze) s cílem udržet hladinu hemoglobinu S (HbS) < 30 % celkového Hb při zachování celkové koncentrace Hb ≤ 11 g/dl.

Léčba přípravky, které modifikují onemocnění (např. hydroxyurea/hydroxykarbamid, krizanlizumab, voxelotor), musí být ukončena 8 týdnů před plánovaným zahájením mobilizace a přípravného režimu.

Při mobilizaci u pacientů se srpkovitou anemií se nesmí podat faktor stimulující kolonie granulocytů (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Příprava před léčbou (přípravný režim)

Před infuzí přípravku Casgevy musí být aplikován úplný myeloablativní přípravný režim. Přípravný režim nesmí být zahájen, dokud autorizované léčebné centrum neobdrží kompletní sadu injekčních lahviček tvořících úplnou dávku přípravku Casgevy a dokud není potvrzena dostupnost záložního odběru nemodifikovaných $CD34^+$ buněk. Popis přípravného režimu použitého v klinické studii viz bod 5.1. Informace ohledně léčivého přípravku (léčivých přípravků) používaného (používaných) v myeloablativním přípravném režimu před léčbou naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

β-talasemie
Po dobu 60 dní před zahájením myeloablativního přípravného režimu se doporučuje u pacientů udržovat celkovou koncentraci Hb ≥ 11 g/dl.

Srpkovitá anemie
Doporučuje se, aby pacienti podstoupili výměnu erytrocytů nebo jednoduchou transfuzi (transfuze) v období nejméně 8 týdnů před zahájením myeloablativního přípravného režimu s cílem udržet hladinu HbS < 30 % celkového Hb při zachování celkové koncentrace Hb ≤ 11 g/dl. Při zahájení výměny červených krvinek nebo jednoduchých transfuzí přerušte léčbu přípravky, které modifikují onemocnění (např. hydroxyurea/hydroxykarbamid, krizanlizumab, voxelotor).

Léčba na bázi chelatace železa musí být vysazena nejméně 7 dní před zahájením myeloablativního přípravného režimu.

Zvažte také profylaxi epileptických záchvatů. Informace o lékových interakcích naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro léčivý přípravek používaný v myeloablativním přípravném režimu.

Podle institucionálních pokynů je třeba zvážit profylaxi venookluzivní choroby (*veno-occlusive disease*, VOD) jater / syndromu jaterní sinusoidální obstrukce.

Před zahájením myeloablativního přípravného režimu potvrďte dostupnost kompletní sady injekčních lahviček tvořících dávku přípravku Casgevy a nemodifikovaných buněk pro záchrannou léčbu. Potvrzení počtu injekčních lahviček a celkové dávky přípravku Casgevy naleznete v informačním listu šarže (LIS) dodaném se zásilkou přípravku.

Premedikace

K minimalizaci potenciální reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti podle institucionálních pokynů premedikováni paracetamolem a difenhydraminem nebo ekvivalentními léčivými přípravky před podáním infuze přípravku Casgevy

Zvláštní populace

Pacienti ve věku 35 let a starší

Přípravek Casgevy nebyl zkoumán u pacientů ve věku > 35 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Casgevy u této populace nebyly stanoveny. Přínos léčby u jednotlivých pacientů je třeba zvážit oproti rizikům transplantace HSC.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Casgevy nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin, definovanou jako odhadovaná rychlost glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m^2. Není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Přípravek Casgevy nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater. Není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Casgevy u pacientů ve věku < 12 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti se séropozitivitou na virus lidské imunodeficience (human immunodeficiency virus, HIV), virus hepatitidy B (hepatitis B virus, HBV) nebo virus hepatitidy C (hepatitis C virus, HCV)

Přípravek Casgevy nebyl zkoumán u pacientů s HIV-1, HIV-2, HBV nebo HCV. Před odběrem buněk k výrobě proveďte screening na HIV-1, HIV-2, HBV a HCV a jakékoli další infekční agens v souladu s místními pokyny. Přípravek Casgevy se nesmí používat u pacientů s aktivním HIV-1, HIV-2, HBV nebo HCV.

Pacienti s předchozí transplantací HSC

Přípravek Casgevy nebyl zkoumán u pacientů, kteří podstoupili předchozí alogenní nebo autologní transplantaci HSC. Léčba přípravkem Casgevy se u těchto pacientů nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Casgevy je určen pouze k intravenóznímu podání.

Po ukončení myeloablativního přípravného režimu musí uplynout minimálně 48 hodin, než bude podána infuze přípravku Casgevy. Přípravek Casgevy musí být podán minimálně 48 hodin a maximálně 7 dní po poslední dávce myeloablativního přípravného režimu.

Před rozmrazením a podáním přípravku musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na injekční (injekčních) lahvičce (lahvičkách) přípravku Casgevy a v průvodní dokumentaci. Celkový počet injekčních lahviček určený k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na informačním listu šarže (LIS) (viz bod 4.4).

Přípravek Casgevy se podává jako intravenózní bolus přes centrální žilní katétr. Infuze přípravku Casgevy musí být dokončena co nejdříve, nejpozději 20 minut po rozmrazení. V případě, že je poskytnuta více než jedna injekční lahvička, **musí být podány všechny injekční lahvičky**. Infuzí se musí podat celý obsah každé injekční lahvičky.

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením pro případ náhodné expozice a k likvidaci přípravku Casgevy, viz bod 6.6.

Po podání přípravku Casgevy

Po infuzi přípravku Casgevy se musí dodržovat standardní postupy pro sledování a léčbu pacienta po transplantaci HSC, včetně monitorování kompletního krevního obrazu a potřeby transfuze.

Krevní přípravky potřebné během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Casgevy musí být ozářeny.

Po infuzi přípravku Casgevy může být nutné znovu zahájit chelataci železa. Vyhněte se používání nemyelosupresivních chelátorů železa po dobu nejméně 3 měsíců a používání myelosupresivních chelátorů železa po dobu nejméně 6 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Pokud je to vhodné, lze místo chelatace železa použít flebotomii (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je třeba vzít v úvahu kontraindikace na léčivé přípravky používané při mobilizaci a v myeloablativním přípravném režimu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba vzít v úvahu upozornění a opatření týkající se léčivých přípravků používaných při mobilizaci a v myeloablativním přípravném režimu.

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Casgevy je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Casgevy nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a informačním listu šarže (LIS) neodpovídají totožnosti pacienta.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Casgevy testován z hlediska sterility a na přítomnost *mykoplazmat* a endotoxinů, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Casgevy, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Hypersenzitivní reakce

Při použití přípravku Casgevy existuje možnost vzniku hypersenzitivních reakcí, včetně reakcí způsobených Cas9. Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny v důsledku přítomnosti dimethylsulfoxidu (DMSO) nebo dextranu 40 v přípravku Casgevy. Pacienti mají být během infuze a po ní pečlivě sledováni. Životní funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a saturace kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků je třeba sledovat před zahájením infuze a přibližně každých 30 minut od podání první injekční lahvičky přípravku Casgevy do 2 hodin po podání poslední injekční lahvičky přípravku Casgevy.

Potenciální selhání přihojení štěpu neutrofilů

Selhání přihojení štěpu neutrofilů je potenciálním rizikem při transplantaci hematopoetických kmenových buněk, které je definováno jako nedosažení přihojení štěpu neutrofilů po infuzi přípravku Casgevy, a vyžaduje použití nemodifikovaných záchranných $CD34^+$ buněk. U pacientů musí být sledován absolutní počet neutrofilů (*absolute neutrophil count*, ANC) a infekce musí být řešeny podle standardních pokynů a posouzení lékaře. V případě selhání přihojení štěpu neutrofilů musí být pacientům podány záchranné $CD34^+$ buňky (viz bod 4.8).

Opožděné přihojení štěpu krevních destiček

Při léčbě přípravkem Casgevy byl pozorován delší medián doby přihojení štěpu krevních destiček ve srovnání s alogenní transplantací HSC. Dokud není dosaženo přihojení štěpu krevních destiček, existuje zvýšené riziko krvácení.

Pacienti mají být sledováni z důvodu možného výskytu krvácení podle standardních pokynů a posouzení lékaře. Musí být prováděna častá vyšetření počtu krevních destiček, dokud není dosaženo přihojení štěpu krevních destiček a jejich obnovy. Stanovení počtu krevních buněk a další vhodná vyšetření musí být provedena vždy, když se objeví klinické příznaky naznačující krvácení (viz bod 4.8).

Riziko nedostatečné mobilizace/aferézy u pacientů s SCD

Pacienti s SCD mohou ve srovnání s pacienty s TDT potřebovat více cyklů mobilizace a aferézy, a existuje u nich vyšší riziko nedostatečné mobilizace/aferézy. Doporučená celková cílová velikost odběru $CD34^+$ buněk viz bod 4.2. Informace týkající se průměrného počtu cyklů mobilizace a aferézy a celkové míry ukončení léčby viz bod 5.1.

Onkogeneze související s editací genů

V klinických studiích s přípravkem Casgevy nebyly hlášeny žádné případy myelodysplazie, leukemie nebo lymfomu. Existuje teoretické riziko onkogeneze související s editací genů. Po dobu 15 let od ukončení léčby přípravkem Casgevy mají být pacienti monitorováni alespoň jednou ročně (včetně vyšetření kompletního krevního obrazu). V případě zjištění myelodysplazie, leukemie nebo lymfomu je nutné kontaktovat místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, aby určil vhodné vzorky k analýze.

Riziko neúmyslné, off-target editace v editovaných $CD34^+$ buňkách jednotlivce nelze vyloučit. Vyhledávání v lidském genomu odhalilo off-target editaci na jediném variantním místě. Tato varianta byla identifikována u 3,3 % (3/91) analyzovaných pacientských vzorků (editované $CD34^+$ buňky). Dosud identifikované off-target místo se nachází v intronu genu, který není exprimován v hematopoetických buňkách, takže se nepředpokládají žádné nepříznivé účinky (viz bod 5.3).

Imunogenita

V klinických studiích s přípravkem Casgevy nebyly pozorovány žádné imunitně zprostředkované reakce. Není známo, zda by předem vytvořené protilátky proti Cas9 včetně protilátek po nedávné infekci způsobené bakterií *Streptococcus pyogenes* mohly vést k imunitně zprostředkovaným reakcím a/nebo k odstranění buněk se zbytky Cas9.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Casgevy nesmí darovat krev, orgány, tkáně ani buňky k transplantaci.

Dlouhodobé následné sledování

Pacienti musí být každoročně monitorováni (včetně kompletního krevního obrazu) podle standardních pokynů a posouzení lékaře. Očekává se, že pacienti budou zařazeni do programu dlouhodobého následného sledování, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Casgevy.

Obsah sodíku
Tento léčivý přípravek obsahuje 5,3 mg až 70 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,3 až 4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba vzít v úvahu lékové interakce léčivých přípravků používaných při mobilizaci a v myeloablativním přípravném režimu.

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Nepředpokládá se, že by přípravek Casgevy interagoval s jaterními enzymy rodiny cytochromu P 450 nebo s lékovými transportéry.

Používání hydroxyurey/hydroxykarbamidu musí být přerušeno nejméně 8 týdnů před zahájením mobilizace a přípravného režimu. S použitím hydroxyurey/hydroxykarbamidu po infuzi přípravku Casgevy nejsou žádné zkušenosti.

Přerušte používání voxelotoru a krizanlizumabu nejméně 8 týdnů před zahájením mobilizace a přípravného režimu, protože jejich interakční potenciál s léčivými přípravky používanými při mobilizaci a myeloablativním přípravném režimu není znám.

Chelátory železa musí být vysazeny nejméně 7 dní před zahájením myeloablativního přípravného režimu z důvodu potenciální interakce s léčivými přípravky používanými v přípravném režimu. Některé chelátory železa jsou myelosupresivní. Vyhněte se používání nemyelosupresivních chelátorů železa po dobu nejméně 3 měsíců a používání myelosupresivních chelátorů železa po dobu nejméně 6 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Pokud je to vhodné, lze místo chelatace železa použít flebotomii.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Casgevy nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením přípravných režimů, během léčby přípravkem Casgevy a do zotavení hematologického systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením každého cyklu mobilizace musí být proveden těhotenský test ze séra s negativním výsledkem a znovu potvrzen před myeloablativním přípravným režimem. Pro přesné doporučení ohledně délky antikoncepčních opaření po léčbě přípravkem Casgevy nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici. Ženy ve fertilním věku a muži schopní zplodit dítě musí používat účinnou metodu antikoncepce od začátku mobilizace po dobu nejméně 6 měsíců po podání myeloablativního přípravného režimu. Viz také souhrn údajů o přípravku léčivého přípravku používaného v myeloablativním přípravném režimu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití exagamglogenu autotemcelu u těhotných žen. S exagamglogenem autotemcelem nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech, které by posoudily, zda může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Není známo, zda má exagamglogen autotemcel potenciál přenosu na plod. Přípravek Casgevy nesmí být podáván během těhotenství z důvodu rizika spojeného s myeloablativním přípravným režimem. Těhotenství po infuzi přípravku Casgevy je nutné projednat s ošetřujícím lékařem (viz výše pokyny týkající se antikoncepce).

Kojení

Není známo, zda se exagamglogen autotemcel vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda se přenáší na kojené dítě. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pokyny k použití v období kojení naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro léčivé přípravky používané při mobilizaci a v myeloablativním přípravném režimu. Vzhledem k možným rizikům spojeným s myeloablativním přípravným režimem má být kojení během přípravného režimu přerušeno.

Rozhodnutí ohledně kojení po léčbě přípravkem Casgevy má být projednáno s ošetřujícím lékařem na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě oproti případným nežádoucím příhodám způsobeným podáváním přípravku Casgevy nebo základním onemocněním matky.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích exagamglogenu autotemcelu na lidskou fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyly hodnoceny účinky na samčí a samičí fertilitu. K dispozici jsou údaje o riziku infertility při myeloablativním přípravném režimu. Proto se doporučuje zvážit možnosti zachování fertility, jako je kryokonzervace spermatu nebo vajíček před léčbou, pokud je to možné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Casgevy nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Je třeba vzít v úvahu vliv léčivých přípravků používaných při mobilizaci a myeloablativním přípravném režimu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Casgevy byla hodnocena ve dvou otevřených jednoramenných studiích (studie 111 a studie 121) a v jedné studii dlouhodobého následného sledování (studie 131), v nichž bylo přípravkem Casgevy léčeno 97 dospívajících a dospělých pacientů s TDT nebo SCD.

Léčbě přípravkem Casgevy předcházela mobilizace periferní krve pomocí faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) a plerixaforu u pacientů s TDT a pouze plerixaforu u pacientů s SCD, po níž následovala aferéza a myeloablativní přípravný režim s použitím busulfanu.

Bezpečnostní profil obecně odpovídal bezpečnostnímu profilu očekávanému u myeloablativního přípravného režimu s použitím busulfanu a transplantace HSC po mobilizaci a aferéze.

Medián (min; max) délky sledování po podání přípravku Casgevy byl 22,8 (2,1; 51,1) měsíce u pacientů s TDT (n = 54) a 17,5 (1,2; 46,2) měsíce u pacientů s SCD (n = 43).

Závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem Casgevy se vyskytly u 2 (3,7 %) pacientů s TDT: u 1 (1,9 %) pacienta s hemofagocytární lymfohistiocytózou, syndromem akutní respirační tísně, syndromem idiopatické pneumonie a bolestí hlavy a 1 (1,9 %) pacienta s opožděným přihojením štěpu a trombocytopenií. Žádný pacient s SCD neměl závažné nežádoucí účinky přisuzované přípravku Casgevy.

Život ohrožující závažný nežádoucí účinek v podobě cerebelárního krvácení se vyskytl u 1 (1,9 %) pacienta s TDT a byl spojen s myeloablativním přípravným režimem s použitím busulfanu.

Jeden (2,3 %) pacient s SCD zemřel v důsledku infekce způsobené covidem-19 a následného respiračního selhání. Příhoda nesouvisela s přípravkem Casgevy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10) a časté (≥ 1/100 až < 1/10). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

V tabulkách 1, 2, 3 a 4 jsou uvedeny seznamy nežádoucích účinků spojených s mobilizací/aferézou s použitím G-CSF a plerixaforu, s mobilizací/aferézou s použitím pouze plerixaforu, myeloablativním přípravným režimem s použitím busulfanu a přípravku Casgevy, které se vyskytly u pacientů s TDT a SCD v klinických studiích s přípravkem Casgevy.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky spojené s mobilizací/aferézou u pacientů s TDT, kterým byl podán G-CSF a plerixafor (n = 59)

Třída orgánových systémů (SOC)	**Velmi časté**	**Časté**
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukocytóza, trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalemie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Bolest břicha, zvracení, průjem, hypestezie úst
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů a kostí *	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest, pyrexie

* Bolest svalů a kostí zahrnovala bolest zad, bolest kostí, bolest svalů a kostí na hrudi, bolest krku, nekardiální bolesti na hrudi, bolest končetiny.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky spojené s mobilizací/aferézou u pacientů s SCD, kterým byl podán plerixafor (n = 58)

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému		Srpkovitá anemie s krizí
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperfosfatemie, hypomagnesemie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Akutní hrudní syndrom
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha *, nauzea, zvracení	Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů a kostí †	Artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest, únava

* Bolest břicha zahrnovala bolest horní části břicha
† Bolest svalů a kostí zahrnovala bolest zad, bolest kostí, bolest na hrudi, bolest krku, nekardiální bolesti na hrudi, bolest končetiny.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky spojené s myeloablativním přípravným režimem s použitím busulfanu u pacientů s TDT a SCD (n = 97) *

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Pneumonie, sepse, klebsielová sepse, orální kandidóza, folikulitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie, febrilní neutropenie, neutropenie, anemie, lymfopenie †, leukopenie	Pancytopenie, retikulocytopenie, splenomegalie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hyperfosfatemie, hypomagnesemie, retence tekutiny, hypofosfatemie	Hypoalbuminemie, hypokalcemie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Cerebelární hemoragie, hydrocefalus, periferní senzorická neuropatie, periferní neuropatie, neuralgie, dysgeuzie
Poruchy oka		Rozmazané vidění, suché oko
Srdeční poruchy		Tachykardie
Cévní poruchy		Hypotenze, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Epistaxe, orofaryngeální bolest	Respirační selhání, syndrom idiopatické pneumonie, hypoxie, dušnost, kašel

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté
Gastrointestinální poruchy	Mukozitida [‡], nauzea, zvracení, bolest břicha [§], průjem, zácpa, gastritida	Kolitida, dyspepsie, krvácení dásní, gastroezofageální reflux, hematemeze, ezofagitida, dysfagie, zánět gastrointestinálního traktu, hematochezie, ulcerace v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Venookluzivní choroba jater, hyperbilirubinemie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, hepatomegalie, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Poruchy pigmentace [#], exfoliace kůže, alopecie, petechie, suchá kůže, vyrážka [**]	Pruritus, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů a kostí [††]	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Amenorea, intermenstruační krvácení, vulvovaginální bolest, dysmenorea, nepravidelná menstruace, předčasná menopauza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, únava	Bolest
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšený mezinárodní normalizovaný poměr, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, zvýšená tělesná hmotnost
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Opožděné přihojení štěpu, subkutánní hematom, abraze kůže, lacerace kůže

[*] Frekvence je založena na nejvyšší incidenci zjištěné ve studii 111 u pacientů s TDT nebo ve studii 121 u pacientů s SCD.
[†] Lymfopenie zahrnovala snížení počtu CD4 lymfocytů a snížení počtu lymfocytů.
[‡] Mukozitida zahrnovala anální zánět, zánět sliznice, zánět hltanu a stomatitidu.
[§] Bolest břicha zahrnovala břišní diskomfort, bolest dolní části břicha, bolest horní části břicha, citlivost břicha a diskomfort v epigastriu.
[#] Porucha pigmentace zahrnovala pigmentaci nehtů, hyperpigmentaci kůže a hypopigmentaci kůže.
[**] Vyrážka zahrnovala dermatitidu, erytematózní vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulární vyrážku a papulární vyrážku.
[††] Bolesti svalů a kostí zahrnovaly bolest zad, bolest kostí, bolest na hrudi a bolest končetiny.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky spojované s přípravkem Casgevy u pacientů s TDT a SCD (n = 97)[*]

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie [†, ‡]	Trombocytopenie [†], neutropenie [†], anemie [†], leukopenie [†]
Poruchy imunitního systému		Hemofagocytující lymfohistiocytóza
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalcemie [†]
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy [†], parestezie
Srdeční poruchy		Tachykardie [†]

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Syndrom akutní respirační tísně, syndrom idiopatické pneumonie [†], epistaxe [†]
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka [†, §], petechie [†]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zimnice [†], pyrexie [†]
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Opožděné přihojení štěpu [†], reakce spojené s infuzí [#]

[*] Frekvence je založena na nejvyšší incidenci zjištěné ve studii 111 u pacientů s TDT nebo ve studii 121 u pacientů s SCD.
[†] Alespoň jedna příhoda byla také spojována s myeloablativním přípravným režimem s použitím busulfanu.
[‡] Lymfopenie zahrnovala snížení počtu CD4 lymfocytů a snížení počtu lymfocytů.
[§] Vyrážka zahrnovala dermatitidu.
[#] Reakce související s infuzí zahrnovaly zimnici, sinusovou tachykardii a tachykardii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přihojení štěpu krevních destiček

Přihojení štěpu krevních destiček bylo definováno jako 3 po sobě jdoucí stanovení počtu krevních destiček s výsledkem ≥ 20 × 10^9/l u pacientů s TDT a 3 po sobě jdoucí stanovení počtu krevních destiček s výsledkem ≥ 50 × 10^9/l u pacientů s SCD, získaná ve 3 různých dnech po infuzi přípravku Casgevy bez podávání transfuzí krevních destiček po dobu 7 dní. U všech pacientů bylo dosaženo přihojení štěpu krevních destiček.

Ve studii 111 byl medián (min; max) doby do přihojení štěpu krevních destiček u pacientů s TDT 44 (20; 200) dní (n = 53) s jedním pacientem, u kterého bylo dosaženo přihojení štěpu krevních destiček až po zpracování průběžné analýzy. Medián (min; max) doby do přihojení štěpu krevních destiček byl 45 (20; 199) dní u dospívajících pacientů a 40 (24; 200) dní u dospělých pacientů. Pacienti bez sleziny měli dřívější medián doby do přihojení štěpu krevních destiček než pacienti s intaktní slezinou. Medián (min; max) doby do přihojení štěpu krevních destiček byl 34,5 (20; 78) dne u pacientů bez sleziny a 46 (27; 200) dní u pacientů s intaktní slezinou.

Ve studii 121 byl medián (min; max) doby do přihojení štěpu krevních destiček u pacientů s SCD 35 (23; 126) dní (n = 43). Medián (min; max) doby do přihojení štěpu krevních destiček byl 44,5 (23, 81) dne u dospívajících pacientů a 32 (23; 126) dní u dospělých pacientů.

Nebyla pozorována žádná souvislost mezi krvácivými příhodami a dobou do přihojení štěpu krevních destiček po léčbě přípravkem Casgevy.

Přihojení štěpu neutrofilů

Přihojení štěpu neutrofilů bylo definováno jako 3 po sobě jdoucí stanovení absolutního počtu neutrofilů (ANC) ≥ 500 buněk/µl ve 3 různých dnech po infuzi přípravku Casgevy, bez použití nemodifikovaných záchranných $CD34^+$ buněk. Všichni pacienti dosáhli přihojení štěpu neutrofilů a žádný pacient neobdržel záchranné $CD34^+$ buňky.

Ve studii 111 byl medián (min; max) doby do přihojení štěpu neutrofilů u pacientů s TDT 29 (12; 56) dní (n = 54). Medián (min; max) doby do přihojení štěpu neutrofilů byl 31 (19; 56) dní u dospívajících pacientů a 29 (12; 40) dní u dospělých pacientů.

Ve studii 121 byl medián (min; max) doby do přihojení neutrofilů u pacientů s SCD 27 (15; 40) dní (n = 43). Medián (min; max) doby do přihojení štěpu neutrofilů byl 28 (24; 40) dní u dospívajících pacientů a 26 (15; 38) dní u dospělých pacientů.

Mezi infekcemi a dobou do přihojení štěpu neutrofilů nebyla pozorována žádná souvislost.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Casgevy byla hodnocena u 31 dospívajících pacientů ve věku od 12 let do méně než 18 let s TDT nebo SCD. Medián (min; max) věku dospívajících pacientů s TDT byl 14 (12; 17) let a u pacientů s SCD 15 (12; 17) let. Medián (min; max) délky následného sledování byl u dospívajících pacientů s TDT 19,6 (2,1; 26,6) měsíce a u dospívajících pacientů s SCD 14,7 (2,5; 18,7) měsíce. Bezpečnostní profil byl u dospívajících a dospělých pacientů obecně konzistentní. Doby přihojení štěpu byly u dospívajících a dospělých pacientů podobné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neuplatňuje se.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatní hematologické přípravky, ostatní hematologické přípravky, ATC kód: B06AX05

Mechanismus účinku

Přípravek Casgevy je buněčná terapie obsahující autologní $CD34^+$ HSPC *ex vivo* editované technologií CRISPR/Cas9. Vysoce specifická vodicí RNA umožňuje CRISPR/Cas9 provést přesný zlom na dvouvláknité DNA v kritickém místě vazby transkripčního faktoru (GATA1) v enhancerové oblasti genu *BCL11A* specifické pro erytroidní buňky. Výsledkem editace je nevratné narušení vazebného místa GATA1 a snížení exprese BCL11A. Snížená exprese BCL11A vede ke zvýšení exprese γ-globulinu a produkci proteinu nazvaného fetální hemoglobin (*foetal haemoglobin*, HbF) v buňkách červených krvinek, což řeší problém s chybějícím globulinem u β-talasemie závislé na transfuzi (TDT) a aberantním globulinen u srpkovité anemie (SCD), které jsou základní příčinou onemocnění.
U pacientů s TDT se očekává, že produkce γ-globulinu upraví nerovnováhu mezi α-globulinem a ostatními globuliny jinými než α-globulin, čímž se sníží neefektivní erytropoéza a hemolýza a zvýší se celková hladina hemoglobinu. U pacientů s těžkou SCD se očekává, že exprese HbF sníží intracelulární koncentraci HbS a zabrání srpkovitosti červených krvinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Casgevy byla hodnocena u dospívajících a dospělých pacientů s β-talasemií závislou na transfuzi (*transfusion-dependent β-thalassemia,* TDT) nebo srpkovitou anemií (*sickle cell disease*, SCD) ve dvou otevřených jednoramenných studiích (studie 111 a studie 121) a jedné studii dlouhodobého následného sledování (studie 131).

β talasemie závislá na transfuzi

Studie 111 je pokračující otevřená multicentrická jednoramenná studie, která hodnotí bezpečnost a účinnost přípravku Casgevy u dospělých a dospívajících pacientů s β talasemií závislou na transfuzi. Po dokončení následného sledování ve studii 111 trvajícího 24 měsíců byli pacienti vyzváni, aby se zapojili do studie 131, probíhající dlouhodobé studie bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti byli způsobilí pro zařazení do studie, pokud měli v anamnéze potřebu transfuze červených krvinek alespoň 100 ml/kg/rok nebo 10 jednotek/rok během 2 let před zařazením. Pacienti museli mít také výkonnostní skóre podle Lanského nebo Karnofského ≥ 80 %.

Do studie nebyli zařazeni pacienti, u nichž byl k dispozici příbuzný dárce HSC s odpovídajícím HLA. Pacienti, kteří měli výrazně zvýšený obsah železa v srdci (tj. pacienti s myokardiálním T2* menším než 10 ms při zobrazení magnetickou rezonancí [*magnetic resonance imaging*, MRI]) nebo pokročilým onemocněním jater, byli ze studie vyloučeni. MRI jater byla provedena u všech pacientů. Pacienti s výsledky MRI prokazujícími obsah železa v játrech ≥ 15 mg/g podstoupili jaterní biopsii kvůli dalšímu hodnocení. Pacienti s jaterní biopsií prokazující přemosťující fibrózu nebo cirhózu byli vyloučeni.

Z 59 pacientů, kteří zahájili mobilizaci ve studii 111, ukončili léčbu před infuzí přípravku Casgevy 3 pacienti (5,1 %), všichni z důvodu odvolání souhlasu.

Klíčové demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 5 pro (1) všechny pacienty zařazené do studie 111 a (2) všechny pacienty, kterým byla ve studii 111 podána infuze přípravku Casgevy.

Tabulka 5: Demografické údaje a výchozí charakteristiky studie 111

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění	**Přípravek Casgevy Zařazení pacienti (n = 59)** [§]	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí** [†] **(n = 54)**
Věk (roky), n (%)		
Dospělí (≥ 18 let a ≤ 35 let)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Dospívající (≥ 12 let a < 18 let)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Všechny věkové skupiny (≥ 12 let a ≤ 35 let) Medián (min; max)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Pohlaví, n (%)		
Ženy	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Muži	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Rasa, n (%)		
Asijci	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Běloši	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Zahrnující více ras	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Jiné rasy	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Neupřesněno	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotyp, n (%)		
Podobný β^0/β^0 [‡]	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Nepodobný β^0/β^0	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Výchozí hodnota objemu transfuze RBC za rok (ml/kg) Medián (min; max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Výchozí hodnota počtu transfuzí RBC za rok Medián (min; max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Intaktní slezina, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Výchozí koncentrace železa v játrech (mg/g) Medián (min; max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění	Přípravek Casgevy Zařazení pacienti (n = 59) §	Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí † (n = 54)
Výchozí hodnota myokardiálního T2* železa (msec) Medián (min; max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Výchozí hodnota feritinu v séru (pmol/l) Medián (min; max)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

§ n představuje celkový počet zařazených pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas.
† Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných od 54 pacientů, kterým byl podáván přípravek Casgevy, a 2 pacientů, kteří na infuzi přípravku Casgevy čekali, do uzávěrky v dubnu 2023
‡ Nízká až žádná endogenní produkce β-globulinu (β^0/β^0, β^0/IVS-I-110 a IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilizace a aferéza
Pro udržení celkové koncentrace Hb ≥ 11 g/dl podstoupili pacienti před mobilizací a aferézou transfuze RBC a v podávání transfuzí se pokračovalo až do zahájení myeloablativního přípravného režimu.

Za účelem mobilizace kmenových buněk pro aferézu byl pacientům ve studii 111 podáván faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF). Pacientům se slezinou byla podávána plánovaná dávka 5 µg/kg G-CSF přibližně každých 12 hodin intravenózní nebo subkutánní injekcí po dobu 5 až 6 dní. Pacientům se splenektomií byla podávána plánovaná dávka 5 µg/kg G-CSF jednou denně po dobu 5 až 6 dní. Pokud nedošlo ke zvýšení počtu bílých krvinek (*white blood cell*, WBC) nebo $CD34^+$ v periferní krvi, byla dávka u pacientů se splenektomií zvýšena a podávána každých 12 hodin. Po 4 dnech podávání G-CSF byl všem pacientům podán plerixafor v plánované dávce 0,24 mg/kg podávaný subkutánní injekcí přibližně 4 až 6 hodin před každou plánovanou aferézou. Aferéza byla prováděna až 3 po sobě jdoucí dny, aby bylo dosaženo cílového odběru buněk pro výrobu a pro nemodifikované záchranné $CD34^+$ buňky. Průměr (SD) a medián (min; max) počtu cyklů mobilizace a aferézy potřebných pro výrobu přípravku Casgevy a pro odběr záchranných $CD34^+$ buněk byl 1,3 (0,7) a 1 (1; 4) v uvedeném pořadí.

Příprava před léčbou (přípravný režim)
Všichni pacienti podstoupili před léčbou přípravkem Casgevy úplný myeloablativní přípravný režim s použitím busulfanu. Busulfan byl podáván po dobu 4 po sobě následujících dní intravenózně přes centrální žilní katétr v plánované počáteční dávce 3,2 mg/kg/den jednou denně nebo 0,8 mg/kg každých 6 hodin. Hladiny busulfanu v plazmě byly měřeny za pomoci sériových odběrů krve a dávka byla upravena tak, aby se udržovala expozice v cílovém rozmezí. Při dávkování jednou denně byla čtyřdenní cílová kumulativní expozice busulfanu 82 mg*h/l (rozmezí: 74 až 90 mg*h/l), což odpovídá $AUC_{0\text{-}24h}$ 5 000 µM*min (rozmezí: 4 500 až 5 500 µM*min). Při dávkování každých 6 hodin byla čtyřdenní cílová kumulativní expozice busulfanu 74 mg*h/l (rozmezí: 59 až 89 mg*h/l), což odpovídá $AUC_{0\text{-}6h}$ 1 125 µM*min (rozmezí: 900 až 1 350 µM*min).

Před zahájením přípravného režimu s použitím busulfanu obdrželi všichni pacienti profylaxi proti epileptickým záchvatům s pomocí jiných přípravků než fenytoinu. Fenytoin nebyl použit k profylaxi proti záchvatům z důvodu jeho indukce cytochromu P450 a následné zvýšené clearance busulfanu.

Podle institucionálních pokynů byla podávána profylaxe venookluzivní choroby (VOD) jater / syndromu jaterní sinusoidální obstrukce.

Podávání přípravku Casgevy
Medián (min; max) dávky přípravku Casgevy podávané pacientům ve formě intravenózní infuze byl 8,0 (3,0; 19,7) × 10^6 $CD34^+$ buněk/kg. Všem pacientům byla před infuzí přípravku Casgevy podána antihistaminika a antipyretika.

Po podání přípravku Casgevy
Podání G-CSF se během prvních 21 dní po infuzi přípravku Casgevy nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že přípravek Casgevy je autologní terapie, nebylo po počátečním myeloablativním přípravném režimu vyžadováno podání imunosupresivních látek.

Výsledky účinnosti – β-talasemie
Průběžná analýza (*interim analysis*, IA) byla provedena u 42 pacientů, kterým byl podán přípravek Casgevy, způsobilých pro primární analýzu účinnosti. Soubor pro primární analýzu účinnosti (*primary efficacy set*, PES) byl definován jako všechny subjekty, které byly sledovány po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. V době průběžné analýzy bylo do studie zařazeno 59 pacientů a přípravek Casgevy byl podán 54 pacientům. Medián (min; max) celkové doby následného sledování byl 22,8 (2,1; 51,1) měsíce od podání infuze přípravku Casgevy.

Účinnost přípravku Casgevy byla hodnocena na základě vyhodnocení pacientů s dobou následného sledování nejméně 16 měsíců. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli nezávislosti na transfuzi po dobu 12 po sobě jdoucích měsíců (TI12), definované jako udržení váženého průměru Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzí RBC po dobu nejméně 12 po sobě jdoucích měsíců kdykoli během prvních 24 měsíců po infuzi přípravku Casgevy ve studii 111, hodnocené od 60. dne po poslední transfuzi RBC, která byla podána jako podpora po transplantaci nebo léčbě onemocnění TDT.

Údaje o účinnosti jsou uvedeny v tabulkách 6 a 7. Tabulka 6 uvádí primární cílový parametr pro (1) všechny pacienty zařazené do studie 111 a (2) všechny pacienty, kterým byla ve studii 111 podána infuze přípravku Casgevy. Tabulka 7 uvádí sekundární cílové parametry pro pacienty, kterým byla ve studii 111 podána infuze přípravku Casgevy.

Tabulka 6: Primární výsledky účinnosti u pacientů s TDT

Primární cílový parametr	**Přípravek Casgevy Zařazení pacienti * (n = 45) †**	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí * (n = 42) ‡**
Podíl pacientů, kteří dosáhli TI12 §		
n (%)	39 (86,7 %)	39 (92,9 %)
(95% CI)	(73,2 %; 94,9 %)	(80,5 %; 98,5 %)

* Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných do uzávěrky v dubnu 2023.
† n představuje celkový počet zařazených pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas a nejsou do něj zahrnuti pacienti, kteří v době analýzy čekali na podání přípravku Casgevy, nebo pacienti, kteří ještě nebyli hodnotitelní z hlediska primárního cílového parametru účinnosti.
‡ n představuje celkový počet pacientů v souboru pro primární analýzu účinnosti (PES), který je podmnožinou úplného souboru pro analýzu (FAS). PES byl definován jako všechny subjekty, kterým byla podána infuze přípravku Casgevy a které byly sledovány po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Pacienti, kteří byli sledováni po dobu méně než 16 měsíců z důvodu úmrtí nebo ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Casgevy, nebo kteří nepřetržitě dostávali transfuze RBC po dobu delší než 12 měsíců po infuzi přípravku Casgevy, byli také zařazeni do tohoto souboru.
§ TI12 je definována jako udržení váženého průměru Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzí RBC po dobu nejméně 12 po sobě následujících měsíců kdykoli po infuzi přípravku Casgevy. Hodnocení TI12 začíná 60 dní po poslední transfuzi RBC, která byla podána jako podpora po transplantaci nebo léčbě onemocnění TDT.

Tabulka 7: Sekundární výsledky účinnosti u pacientů s TDT

Sekundární cílové parametry	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí * (n = 42) †**
Doba trvání nezávislosti na transfuzi u pacientů, kteří dosáhli TI12 (měsíce)	
n	39
Medián (min; max)	22,3 (13,5; 48,1)

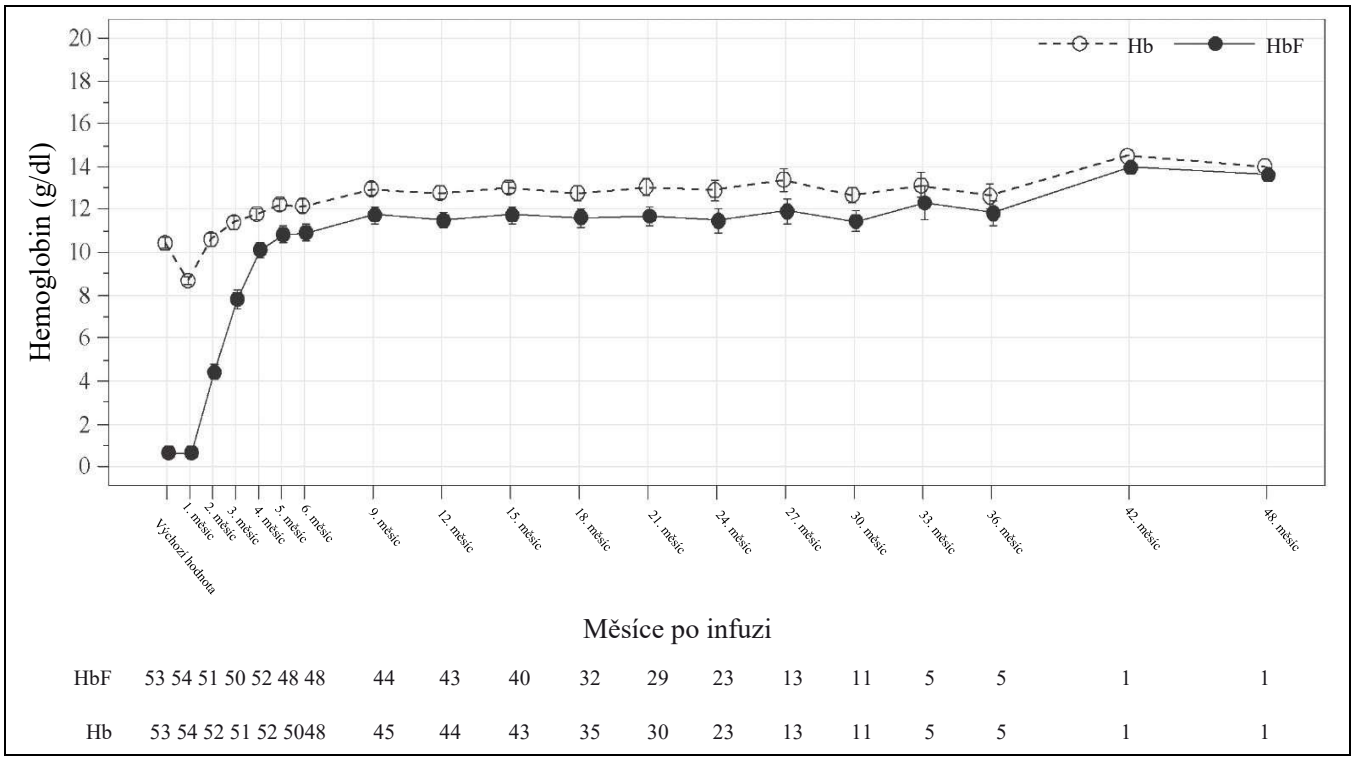
Celkový Hb (g/dl)	
v 6. měsíci	
n	42
Průměr (SD)	12,1 (2,0)
ve 24. měsíci	
n	23
Průměr (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
v 6. měsíci	
n	42
Průměr (SD)	10,8 (2,8)
ve 24. měsíci	
n	23
Průměr (SD)	11,5 (2,7)

* Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných do uzávěrky v dubnu 2023.
† N představuje celkový počet pacientů v souboru pro primární analýzu účinnosti (PES), který je podmnožinou úplného souboru pro analýzu (FAS). PES byl definován jako všichni pacienti, kterým byla podána infuze přípravku Casgevy a kteří byli sledováni po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Subjekty, které byly sledovány po dobu méně než 16 měsíců z důvodu úmrtí nebo ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Casgevy, nebo které nepřetržitě dostávaly transfuze RBC po dobu delší než 12 měsíců po infuzi přípravku Casgevy, byly také zařazeny do tohoto souboru.
SD: směrodatná odchylka (*standard deviation*)

Všichni pacienti, kteří dosáhli TI12, zůstali nezávislí na transfuzích, s mediánem (min; max) doby trvání nezávislosti na transfuzích 22,3 (13,5; 48,1) měsíce a normální váženou průměrnou hladinou celkového Hb (průměr [SD] 13,2 [1;4] g/dl). Medián (min; max) doby do poslední transfuze RBC u pacientů, kteří dosáhli TI12, byl 28 (11; 91) dní po infuzi přípravku Casgevy. Tři pacienti nedosáhli TI12. U těchto pacientů došlo v průběhu času ke snížení frekvence transfuzí RBC a poté přestali dostávat transfuze mezi 12,2 a 21,6 měsíce po infuzi přípravku Casgevy, což odpovídá celkově pomalejší obnově krvetvorby.

Na obrázku 1 jsou uvedeny hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v průběhu času pro všechny pacienty, kterým byl podáván přípravek Casgevy z důvodu léčby β-talasemie.

Obrázek 1: Průměrné hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v průběhu času u pacientů s TDT



Průměrné hodnoty jsou vyneseny v linii, průměrné hodnoty + směrodatné chyby (*standard error*, SE) a průměrné hodnoty -SE jsou vyneseny jako úsečky kolem bodů při každé návštěvě. Počty pacientů s hodnotami získanými při příslušných návštěvách jsou uvedeny pod obrázkem.

Zvýšení průměrných (SD) hladin celkového Hb a HbF bylo pozorováno již ve 3. měsíci po infuzi přípravku Casgevy a dále se zvyšovaly na 12,2 (2,0) g/dl, resp. 10,9 (2,7) g/dl v 6. měsíci. Po 6. měsíci se hladiny celkového Hb a HbF udržovaly, přičemž HbF tvořil ≥ 88 % celkového Hb.

Všichni pacienti, kteří dosáhli TI12 ve studii 111 (n = 39), měli normální (28/39 pacientů, 71,8 %) nebo téměř normální (11/39 pacientů, 28,2 %) vážený průměr celkové hladiny Hb. Mezi pacienty s téměř normálními hladinami váženého průměru celkového Hb bylo zahrnuto 6 mužů a 5 žen s váženým průměrem celkového Hb v rozmezí < 0,1 až 0,7 g/dl a v rozmezí < 0,4 až 1,4 g/dl oproti referenční hranici WHO stanovené dle věku a pohlaví, v uvedeném pořadí.

Analýzy podskupin hodnotící vliv podskupin dle věku, pohlaví, rasy nebo genotypu na cílové parametry související s transfuzí a hematologické parametry nenaznačily rozdíly způsobené těmito faktory.

Srpkovitá anemie

Studie 121 je pokračující otevřená multicentrická jednoramenná studie, která hodnotí bezpečnost a účinnost přípravku Casgevy u dospělých a dospívajících pacientů s těžkou srpkovitou anemií. Po dokončení následného sledování ve studii 121 trvajícího 24 měsíců byli pacienti vyzváni, aby se zapojili do studie 131, probíhající dlouhodobé studie bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti byli způsobilí pro zařazení do studie, pokud měli v anamnéze alespoň 2 těžké vazookluzivní krize (VOK) ročně během 2 let před screeningem, které byly definovány jako:

- Akutní bolestivá příhoda vyžadující návštěvu zdravotnického zařízení a podání léků proti bolesti (opioidů nebo intravenózních nesteroidních antiflogistik [*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) nebo transfuzí RBC.

- Akutní hrudní syndrom
- Priapismus trvající > 2 hodiny a vyžadující návštěvu zdravotnického zařízení
- Sekvestrace erytrocytů ve slezině.

Do studie byli zařazeni pacienti s genotypy $Hb^{S/S}$, $Hb^{S/\beta 0}$ a $Hb^{S/\beta +}$. Pacienti museli mít také výkonnostní skóre podle Lanského nebo Karnofského ≥ 80 %.

Pacienti nebyli do studie zařazeni, pokud měli k dispozici příbuzného dárce HSC s odpovídajícím HLA. Pacienti byli vyloučeni, pokud měli pokročilé onemocnění jater, neléčené onemocnění moyamoya v anamnéze nebo přítomnost onemocnění moyamoya, které podle názoru zkoušejícího vystavují pacienta riziku krvácení. Pacienti ve věku 12 let až 16 let museli absolvovat vyšetření pomocí transkraniální dopplerovské ultrasonografie (*transcranial doppler*, TCD) s normálním výsledkem a pacienti ve věku 12 let až 18 let byli vyloučeni, pokud měli v anamnéze jakýkoli abnormální nález při TCD na střední mozkové tepně a vnitřní karotidě.

Z 58 pacientů, kteří zahájili mobilizaci ve studii 121, ukončilo léčbu po zahájení mobilizace a aferézy a před podáním přípravku Casgevy 11 pacientů (19,0 %). Šest pacientů (10,3 %) nedosáhlo minimální dávky. Pět pacientů (8,6 %) ukončilo léčbu z důvodu nedodržení podmínek, odvolání souhlasu nebo z důvodu, že již nesplňovali podmínky způsobilosti.

Klíčové demografické údaje a výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 8 níže pro (1) všechny pacienty zařazené do studie 121 a (2) všechny pacienty, kterým byla ve studii 121 podána infuze přípravku Casgevy,

Tabulka 8: Demografické údaje a výchozí charakteristiky studie 121

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění	**Přípravek Casgevy Zařazení pacienti (n = 63)** *	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí (n = 43)** †
Věk, n (%)		
Dospělí (≥ 18 let a ≤ 35 let)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Dospívající (≥ 12 let a < 18 let)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Všechny věkové skupiny (≥ 12 let a ≤ 35 let) Medián (min; max)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Pohlaví, n (%)		
Ženy	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Muži	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Rasa, n (%)		
Černoši nebo Afroameričané	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Běloši	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Jiná rasa	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotyp, 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 %)
Míra těžkých VOC za rok v průběhu 2 let před zařazením do studie (příhody/rok) Medián (min; max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Míra hospitalizací z důvodu těžkých VOC za rok v průběhu 2 let před zařazením do studie (příhody/rok) Medián (min; max)	2,5 (0,0; 11.0)	2,5 (0,5; 9,5)
Míra délky trvání hospitalizace z důvodu těžkých VOC za rok v průběhu 2 let před zařazením do studie (dny/rok) Medián (min; max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění	Přípravek Casgevy Zařazení pacienti (n = 63) *	Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí (n = 43) †
Počet jednotek RBC podaných z důvodu indikací souvisejících s SCD za rok v průběhu 2 let před zařazením do studie (jednotky/rok) Medián (min; max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* n představuje celkový počet zařazených pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas.
† Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných od 43 pacientů, kterým byl podáván přípravek Casgevy, a 4 pacientů, kteří na infuzi přípravku Casgevy čekali, do uzávěrky v dubnu 2023
‡ Pro pacienty s jinými genotypy nejsou k dispozici žádné údaje.

Mobilizace a aferéza
Pacienti podstoupili výměnu červených krvinek nebo prosté transfuze po minimálně 8 týdnů před plánovaným zahájením mobilizace a v podávání transfuzí nebo výměn červených krvinek se pokračovalo až do zahájení myeloablativního přípravného režimu. Hladina HbS byla udržována na < 30 % celkového Hb při zachování celkové koncentrace Hb ≤ 11 g/dl.

Za účelem mobilizace kmenových buněk pro aferézu byl pacientům ve studii 121 podáván plerixafor v plánované dávce 0,24 mg/kg subkutánní injekcí přibližně 2 až 3 hodiny před každou plánovanou aferézou. Pacienti podstoupili aferézu až ve 3 po sobě jdoucích dnech, aby bylo dosaženo cílového odběru buněk pro výrobu a pro nemodifikované záchranné $CD34^+$ buňky. Medián (min; max) a průměr (SD) počtu cyklů mobilizace a aferézy potřebných pro výrobu přípravku Casgevy a pro odběr záchranných $CD34^+$ buněk byl 2 (1; 6) a 2,21 (1;30) v uvedeném pořadí.

Příprava před léčbou (přípravný režim)

Všichni pacienti podstoupili před léčbou přípravkem Casgevy úplný myeloablativní přípravný režim s použitím busulfanu. Busulfan byl podáván po dobu 4 po sobě následujících dní intravenózně (i.v.) přes centrální žilní katétr v plánované počáteční dávce 3,2 mg/kg/den jednou denně nebo 0,8 mg/kg každých 6 hodin. Hladiny busulfanu v plazmě byly měřeny za pomoci sériových odběrů krve a dávka byla upravena tak, aby se udržovala expozice v cílovém rozmezí. Při dávkování jednou denně byla čtyřdenní cílová kumulativní expozice busulfanu 82 mg*h/l (rozmezí 74 až 90 mg*h/l), což odpovídá $AUC_{0\text{-}24h}$ 5 000 µM*min (rozmezí: 4 500 až 5 500 µM*min). Při dávkování každých 6 hodin byla čtyřdenní cílová kumulativní expozice busulfanu 74 mg*h/l (rozmezí 59 až 89 mg*h/l), což odpovídá $AUC_{0\text{-}6h}$ 1 125 µM*min (rozmezí: 900 až 1 350 µM*min).

Před zahájením přípravného režimu s použitím busulfanu obdrželi všichni pacienti profylaxi proti epileptickým záchvatům s pomocí jiných přípravků než fenytoinu. Fenytoin nebyl použit k profylaxi proti záchvatům z důvodu jeho indukce cytochromu P450 a následné zvýšené clearance busulfanu.

Podle regionálních a institucionálních pokynů byla podávána profylaxe venookluzivní choroby (VOD) jater/syndromu jaterní sinusoidální obstrukce.

Podávání přípravku Casgevy
Medián (min; max) dávky přípravku Casgevy podávané pacientům ve formě intravenózní infuze byl 4,0 (2,9; 14,4) × 10^6 $CD34^+$ buněk/kg. Všem pacientům byla před infuzí přípravku Casgevy podána antihistaminika a antipyretika.

Po podání přípravku Casgevy
Podání G-CSF se během prvních 21 dní po infuzi přípravku Casgevy nedoporučuje. Vzhledem k tomu, že přípravek Casgevy je autologní terapie, nebylo po počátečním myeloablativním přípravném režimu vyžadováno podání imunosupresivních látek.

Výsledky účinnosti – srpkovitá anemie
Průběžná analýza byla provedena u 29 pacientů, kterým byl podáván přípravek Casgevy, způsobilých pro primární analýzu účinnosti. Soubor pro primární analýzu účinnosti (PES) byl definován jako

všichni pacienti, kteří byli sledováni po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. V době průběžné analýzy bylo do studie zařazeno 63 pacientů a přípravek Casgevy byl podán 43 pacientům. Medián (min; max) celkové doby následného sledování byl 17,5 (1,2; 46,2) měsíce od podání infuze přípravku Casgevy.

Účinnost přípravku Casgevy byla hodnocena na základě vyhodnocení pacientů s dobou následného sledování nejméně 16 měsíců. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, u nichž se ve studii 121 po dobu nejméně 12 po sobě jdoucích měsíců kdykoli během prvních 24 měsíců po infuzi přípravku Casgevy (VF12, primární cílový parametr účinnosti) nevyskytly žádné těžké VOC. Pro tento cílový parametr byla těžká VOC definována buď jako a) akutní bolestivá příhoda vyžadující návštěvu zdravotnického zařízení a podání léků proti bolesti (opioidů nebo intravenózních nesteroidních antiflogistik [*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) nebo transfuzí RBC), b) akutní hrudní syndrom, c) priapismus trvající > 2 hodiny a vyžadující návštěvu zdravotnického zařízení nebo d) sekvestrace erytrocytů ve slezině. Hodnocen byl také podíl pacientů, jejichž stav nevyžadoval hospitalizaci z důvodu těžké VOC po dobu nejméně 12 po sobě jdoucích měsíců (HF12, klíčový sekundární cílový parametr). Hodnocení VF12 a HF12 začalo 60 dní po poslední transfuzi RBC, která byla podána jako podpora po transplantaci nebo léčbě SCD.

Údaje o účinnosti jsou uvedeny v tabulkách 9 a 10. Tabulka 9 uvádí primární cílový parametr pro (1) všechny pacienty zařazené do studie 121 a (2) všechny pacienty, kterým byla ve studii 121 podána infuze přípravku Casgevy. Tabulka 10 uvádí sekundární cílové parametry pro pacienty, kterým byla ve studii 121 podána infuze přípravku Casgevy.

Tabulka 9: Primární výsledky účinnosti u pacientů s SCD

Primární cílový parametr	**Přípravek Casgevy Zařazení pacienti * (n = 46) †**	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí * (n = 29) ‡**
Podíl pacientů, kteří dosáhli VF12 (%)§ n (%) (95% CI)	 28 (60,9 %) (45,4%; 74,9 %)	 28 (96,6%) (82,2%; 99,9%)

* Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných do uzávěrky v dubnu 2023.
† n představuje celkový počet zařazených pacientů, kteří podepsali informovaný souhlas a nejsou do něj zahrnuti pacienti, kteří v době analýzy čekali na podání přípravku Casgevy, nebo pacienti, kteří ještě nebyli hodnotitelní z hlediska primárního cílového parametru účinnosti.
‡ n představuje celkový počet pacientů v souboru pro primární analýzu účinnosti (PES), který je podmnožinou úplného souboru pro analýzu (FAS). PES byl definován jako všichni pacienti, kterým byla podána infuze přípravku Casgevy a kteří byli sledováni po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Subjekty, které byly sledovány po dobu méně než 16 měsíců z důvodu úmrtí nebo ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Casgevy, nebo které nepřetržitě dostávaly transfuze RBC po dobu delší než 12 měsíců po infuzi přípravku Casgevy, byly také zařazeny do tohoto souboru.
§ VF12 je definována jako žádná těžká VOC po dobu nejméně 12 po sobě následujících měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Hodnocení VF12 začíná 60 dní po poslední transfuzi RBC, která byla podána jako podpora po transplantaci nebo léčbě SCD.

Tabulka 10: Sekundární výsledky účinnosti u pacientů s SCD

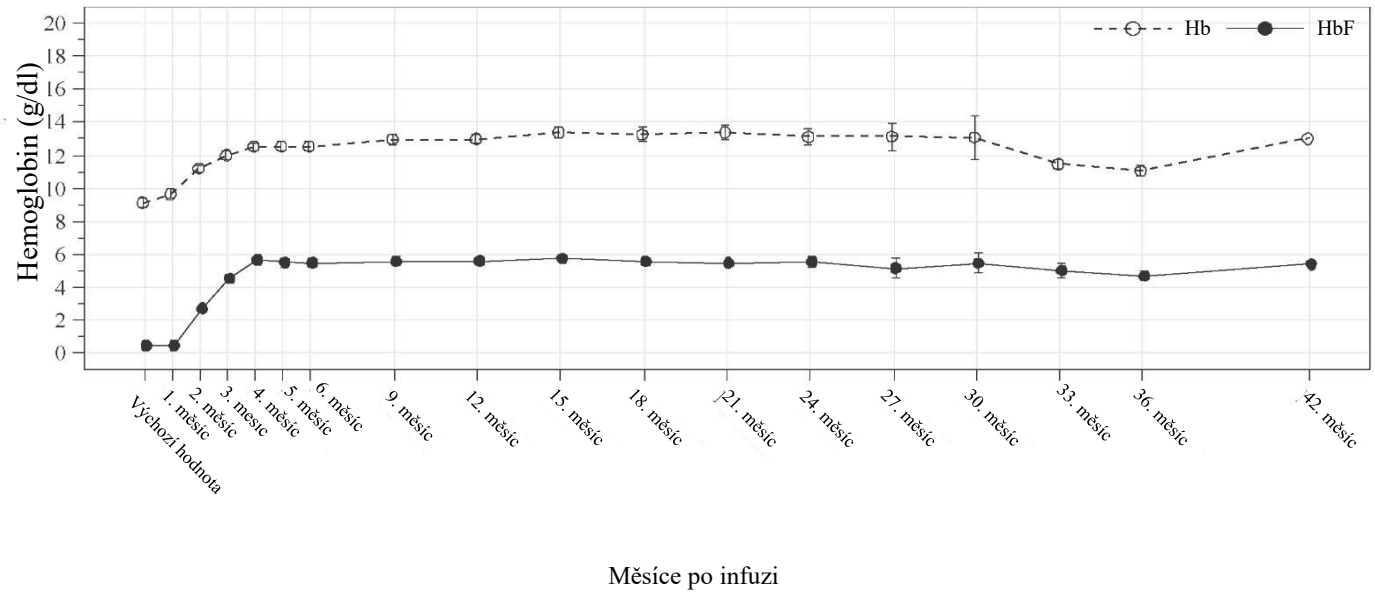
Sekundární cílový parametr	**Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí * (n = 29) †**
Podíl pacientů bez hospitalizace v důsledku těžkých VOC po dobu nejméně 12 měsíců (HF12) ‡ (%) n (%) (95% CI)	 29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Doba trvání období bez těžkých VOC u pacientů, kteří dosáhli VF12 (měsíce) n Medián (min; max)	 28 20,5 (13,5; 43,6)

Sekundární cílový parametr	Přípravek Casgevy Pacienti s infuzí * (n = 29) †
Podíl pacientů s HbF ≥ 20 % v době analýzy trvající nejméně 3, 6 a 12 měsíců (%) n % (95% CI)	 29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Celkový Hb (g/dl) v 6. měsíci n Průměr (SD) ve 24. měsíci n Průměr (SD)	 27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Podíl HbF z celkového Hb (%) v 6. měsíci n Průměr (SD) ve 24. měsíci n Průměr (SD)	 27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

* Průběžná analýza provedená na základě údajů získaných do uzávěrky v dubnu 2023
† n představuje celkový počet pacientů v souboru pro primární analýzu účinnosti (PES), který je podmnožinou úplného souboru pro analýzu (FAS). PES byl definován jako všichni pacienti, kterým byla podána infuze přípravku Casgevy a kteří byli sledováni po dobu nejméně 16 měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Do tohoto souboru byly zahrnuty také subjekty, které byly sledovány méně než 16 měsíců z důvodu úmrtí nebo přerušení sledování v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Casgevy, nebo které nepřetržitě dostávaly transfuze RBC po dobu delší než 12 měsíců po infuzi přípravku Casgevy.
‡ HF12 je definována jako žádná hospitalizace v souvislosti s těžkou VOC po dobu nejméně 12 po sobě následujících měsíců po infuzi přípravku Casgevy. Hodnocení HF12 začíná 60 dní po poslední transfuzi RBC, která byla podána jako podpora po transplantaci nebo léčbě SCD.

Na obrázku 2 jsou uvedeny hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v průběhu času pro všechny pacienty, kterým byl podáván přípravek Casgevy z důvodu léčby srpkovité anemie.

Obrázek 2: Průměrné hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v průběhu času u pacientů s SCD



HbF	42	42	42	41	40	38	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1
Hb	42	42	42	41	40	39	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1

Průměrné hodnoty jsou vyneseny v linii, průměr + směrodatná chyba (*standard error*, SE) a průměrné hodnoty SE jsou vyneseny jako úsečky při každé návštěvě. Počty pacientů s hodnotami získanými při příslušných návštěvách jsou uvedeny pod obrázkem.

Zvýšení průměrných (SD) hladin celkového Hb bylo pozorováno již ve 3. měsíci po infuzi přípravku Casgevy a dále se zvyšovaly na 12,5 (1,8) g/dl v 6. měsíci, poté se udržovaly na stejné hladině.

Průměrný (SD) podíl Hb obsažený v HbF byl 43,2 % (7,6 %) v 6. měsíci a poté se udržoval.

V souladu se zvýšením hladin HbF byl u všech pacientů, kterým byla podána dávka, průměrný (SD) podíl cirkulujících erytrocytů exprimujících HbF (F-buňky) ve 3. měsíci 70,4 % (14,0 %) a v průběhu času se dále zvyšoval na 93,9 % (12,6 %) v 6. měsíci, přičemž hladiny zůstávaly stabilní, což svědčí o trvalé expresi HbF všemi buňkami.

Analýzy podskupin hodnotící vliv podskupin dle věku, pohlaví, rasy nebo genotypu na cílové parametry související s VOC a hematologické parametry nenaznačily rozdíly způsobené těmito faktory.

<u>Pediatrická populace</u>

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Casgevy u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s β-talasemii a srpkovitou anemii (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmínečného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Casgevy je autologní léčivý přípravek pro buněčnou terapii obsahující $CD34^+$ buňky, které byly editované *ex vivo* za použití CRISPR/Cas9. Povaha přípravku Casgevy je taková, že běžné studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nelze uplatnit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Casgevy je buněčný přípravek obsahující $CD34^+$ buňky editovaný technologií CRISPR/Cas9, proto nebyly provedeny konvenční studie mutagenity, karcinogenity a fertility, reprodukční a vývojové toxicity.

Toxikologické charakteristiky byly hodnoceny u subletálně ozářených imunodeficitních NSG myší, kterým byla podána dávka $3{,}33 \times 10^7$ editovaných $CD34^+$ buněk/kg tělesné hmotnosti. Ve studii trvající 20 týdnů nebyla prokázána toxicita pro cílové orgány ani tumorigenita.

Během předklinického vývoje byl potenciál pro off-target editaci hodnocen u více než 5 000 míst, včetně míst navržených na základě lidské genetické variability. V editovaných $CD34^+$ buňkách zdravých dárců a pacientů nebyla pozorována žádná off-target editace. V následné neklinické studii po uvedení na trh (studie U270) bylo hodnoceno dalších 33 kandidátních míst pro off-target editaci, nominovaných na základě přítomnosti genetických variant. U 32 z těchto míst nebyla v editovaných $CD34^+$ buňkách pacientů zaznamenána žádná off-target editace. Na jednom místě byla zjištěna off-target editace způsobená přítomností minoritní alely u 3 z 91 pacientských vzorků (3,3 %). Tato varianta vede ke vzniku vazebného motivu pro ribonukleoproteinový komplex Cas9 v intronové oblasti genu kódujícího karbamoylfosfátsyntetázu 1 (*carbamoyl-phosphate synthetase 1*, CPS1). Off-target editace byla zaznamenána pouze u malého podílu alel (≤ 1 %) a zahrnovala vyváženou inverzi (< 0,25 %). U genové editace této minoritní alely se neočekává, že by měla nežádoucí dopad na pacienty, protože off-target místo se nachází v intronu a CPS1 není exprimován v hematopoetických buňkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

CryoStor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid a dextran 40)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky při ≤ -135 °C.

<u>Po rozmrazení</u>

20 minut při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Casgevy musí být uchováván a přepravován v plynné fázi kapalného dusíku při ≤ -135 °C a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky.

Po rozmrazení se přípravek nesmí znovu zmrazit.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Casgevy se dodává v kryokonzervačních injekčních lahvičkách z cyklického olefinového kopolymeru. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 ml až 20 ml přípravku Casgevy.

Injekční lahvičky jsou baleny v krabičce. Jedna krabička může obsahovat až 9 lahviček. Výsledná vnější krabička obsahuje různý počet injekčních lahviček podle dávky potřebné pro konkrétního pacienta.

Přípravek Casgevy je přepravován z výrobního zařízení do skladovacího zařízení léčebného centra v kryopřepravce. Jedna kryopřepravka může obsahovat více krabiček, které mohou obsahovat více injekčních lahviček, všechny určené pro jednoho pacienta.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Z léčivého přípravku neodebírejte vzorky, neupravujte jej ani neozařujte. Ozařování by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Casgevy, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příjem a uchovávání přípravku Casgevy

- Přípravek Casgevy je do léčebného centra dodáván zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku.
- Potvrďte identifikační údaje pacienta na štítku (štítcích) přípravku a v informačním listu šarže (LIS).
- Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě ≤ -135 °C, dokud nebude připraven k rozmrazení a podání.

Příprava před podáním

Příprava na infuzi

- Zkoordinujte načasování rozmrazení přípravku Casgevy a podání infuze. Předem si ověřte čas podání infuze a upravte čas zahájení rozmrazování tak, aby byl přípravek Casgevy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven, protože přípravek Casgevy musí být podán do 20 minut od rozmrazení injekční lahvičky. Obsah injekční lahvičky rozmrazujte a podávejte infuzí postupně jednu lahvičku po druhé.
- Před rozmrazením se ujistěte, že totožnost pacienta je shodná s údaji pacienta na injekční (injekčních) lahvičce (lahvičkách) přípravku Casgevy. Nevyjímejte injekční lahvičku přípravku Casgevy z kryopřepravky, pokud se údaje na štítku pro konkrétního pacienta neshodují s určeným pacientem.
- Dávka přípravku Casgevy může být obsažena v jedné nebo více kryokonzervačních injekčních lahvičkách pro konkrétního pacienta. Spočítejte všechny injekční lahvičky a ověřte s pomocí přiloženého informačního listu šarže (LIS), že jednotlivé injekční lahvičky nepřekročily dobu použitelnosti.
- Před rozmrazením zkontrolujte, zda injekční lahvička/lahvičky nejsou porušené nebo prasklé. Pokud je injekční lahvička porušená, její obsah nepodávejte.

- Připravte si pomůcky nutné k rozmrazení a odebrání přípravku z injekční (injekčních) lahvičky (lahviček). S výjimkou vodní lázně jsou tyto pomůcky určeny k jednorázovému použití. Připravte si dostatečné množství pomůcek pro každou injekční lahvičku, která má být podána:
  - vodní lázeň
  - alkoholové tampony
  - adaptér na injekční lahvičky (pro odběr bez jehly)
  - 18mikronový filtr z nerezové oceli
  - 30ml injekční stříkačku Luer Lock
  - injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (pro každou injekční lahvičku je potřeba 5 až 10 ml).
  - 10ml injekční stříkačka Luer Lock pro vyplachování injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)

Rozmrazení injekčních lahviček přípravku Casgevy

- Pokud se dávka skládá z více injekčních lahviček, rozmrazte a podávejte vždy jednu injekční lahvičku po druhé. Během rozmrazování injekční lahvičky musí zbývající injekční lahvičky zůstat v kryopřepravce při teplotě ≤ -135 °C.
- Každou injekční lahvičku rozmrazte při teplotě 37 °C pomocí vodní lázně. Zajistěte, aby teplota vodní lázně nepřekročila 40 °C.
- Každou injekční lahvičku rozmrazujte tak, že držíte hrdlo injekční lahvičky a jemně otáčíte ve směru a proti směru hodinových ručiček. To může trvat 10 až 15 minut.
- Během rozmrazování nenechávejte injekční lahvičku bez dozoru.
- Rozmrazování je dokončeno, když v injekční lahvičce již nejsou vidět krystalky ledu.
- Po rozmrazení injekční lahvičku okamžitě vyjměte z vodní lázně.
- Rozmrazený přípravek má vypadat jako průsvitná buněčná disperze bez cizorodých částic.
- Infuzi podávejte do 20 minut od rozmrazení.
- Po rozmrazení se léčivý přípravek nesmí znovu zmrazovat.

Podávání přípravku Casgevy

Přípravek Casgevy je určen pouze k autolognímu použití. Totožnost pacienta se musí shodovat s identifikačními údaji pacienta na injekční (injekčních) lahvičce (lahvičkách) přípravku Casgevy. Nepodávejte přípravek Casgevy, pokud údaje na štítku pro konkrétního pacienta neodpovídají určenému pacientovi.

Pacientova dávka se může skládat z více injekčních lahviček. Musí být podány všechny injekční lahvičky. Musí být podán celý objem infuze z každé dodané injekční lahvičky. Pokud je poskytnuta více než jedna injekční lahvička, podejte celý obsah každé injekční lahvičky, než přistoupíte k rozmrazení a infuzi další injekční lahvičky.

Připevnění adaptéru na injekční lahvičku a připevnění filtru

- Odstraňte odklopný kryt víčka injekční lahvičky; vyčistěte přepážku alkoholovým tamponem.
- Odstraňte víčko na hrotu adaptéru.
- Palcem a ukazováčkem obou rukou zatlačte adaptér do přepážky injekční lahvičky a vyvíjejte stejnoměrný tlak, dokud neuslyšíte jedno prasknutí.
- Táhněte za adaptér nahoru, dokud neucítíte jeho zapadnutí.
- Připevněte filtr k adaptéru injekční lahvičky.

Odebrání přípravku Casgevy z injekční lahvičky

- Připojte prázdnou 30ml injekční stříkačku k filtru.
- Odeberte celý objem přípravku z injekční lahvičky.
- Odejměte injekční stříkačku naplněnou přípravkem z filtru a odložte ji stranou.

- Natáhněte 5 – 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do prázdné 10ml injekční stříkačky.
- Připojte naplněnou injekční stříkačku s roztokem chloridu sodného k filtru.
- Vstříkněte roztok chloridu sodného do injekční lahvičky přípravku Casgevy a vyjměte prázdnou injekční stříkačku z filtru. Prázdnou injekční stříkačku zlikvidujte.
- Připojte k filtru naplněnou injekční stříkačku s přípravkem.
- Odeberte obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky s přípravkem a poté odejměte injekční stříkačku z filtru.
- Z informačního listu šarže (LIS) lze odlepit doplňující štítek s identifikací přípravku / totožností pacienta a připevnit jej na injekční stříkačku.

Podání přípravku Casgevy přes centrální žilní katétr

- Přípravek Casgevy musí být podán do 20 minut od rozmrazení přípravku.
- Před infuzí každé injekční lahvičky provedou dvě osoby u lůžka pacienta potvrzení a ověření totožnosti pacienta.
- Přípravek Casgevy se podává jako intravenózní bolus (intravenózní push).
- Celkový objem přípravku Casgevy podaný během jedné hodiny nesmí překročit 2,6 ml/kg.
- Při infuzi přípravku Casgevy nepoužívejte inline filtr.
- Po podání každé injekční lahvičky přípravku Casgevy propláchněte primární infuzní hadičku injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Výše uvedené kroky opakujte pro každou zbývající injekční lahvičku.

Po podání přípravku Casgevy

- Monitorujte životní funkce každých 30 minut od podání první injekční lahvičky přípravku Casgevy do 2 hodin po podání poslední injekční lahvičky přípravku Casgevy.
- Po infuzi přípravku Casgevy je třeba dodržovat standardní postupy pro péči o pacienta po transplantaci HSC.
- Během prvních 3 měsíců po infuzi přípravku Casgevy ozařujte všechny krevní přípravky, které je potřeba použít.
- Pacienti nesmí nikdy v budoucnu darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Casgevy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Casgevy (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1787/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09. února 2024
Datum posledního prodloužení registrace: 12. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Spojené království

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Spojené státy americké

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Nizozemsko

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před použitím přípravku Casgevy (exagamglogenu autotemcelu) v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním orgánem obsah a formát vzdělávacího programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Casgevy uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Casgevy předepisovat, používat nebo budou dohlížet nad podáváním přípravku Casgevy, měli přístup, popřípadě jim byly poskytnuty 2 následující edukační balíčky, jejichž cílem je upozornit na důležitá identifikovaná a potenciální rizika spojená s podáváním přípravku Casgevy. Tyto balíčky budou přeloženy do národního jazyka, aby bylo zajištěno, že lékaři a pacienti budou navrhovaným opatřením ke snížení rizik rozumět:

- **Edukační materiál pro lékaře se skládá z**
    - Příručky pro zdravotnické pracovníky;
    - Souhrnu údajů o přípravku;
    - Příručky pro pacienty/pečovatele;
    - Karty pacienta.
- **Edukační balíček pro pacienty se skládá z**
    - Příručky pro pacienty/pečovatele;
    - Karty pacienta;
    - Příbalové informace pro pacienta

    - **Příručka pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující klíčové prvky:

    - Zdravotnický pracovník má informovat pacienty léčené přípravkem Casgevy, že existuje důležité identifikované riziko opožděného přihojení štěpu krevních destiček a důležitá potenciální rizika selhání přihojení štěpu neutrofilů a onkogeneze související s editací genů; a také sdělit podrobnosti o tom, jak lze tato rizika minimalizovat.

    Při představení přípravku Casgevy jako možnosti léčby a před rozhodnutím o léčbě má zdravotnický pracovník prodiskutovat rizika a přínosy přípravku Casgevy, včetně následujících informací:

    - Opožděné přihojení štěpu krevních destiček

        - Počet krevních destiček má být sledován a řešen podle standardních pokynů a úsudku lékaře. Stanovení počtu krevních buněk a další vhodná vyšetření mají být neprodleně zvážena vždy, když se objeví klinické příznaky naznačující krvácení.
        - Pacienti mají být poučeni o riziku opožděného přihojení štěpu krevních destiček, o příznacích a známkách, kterých si mají všímat, protože by mohly indikovat krvácení, a o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakékoli známky nebo příznaky naznačující krvácení.
    - Selhání přihojení štěpu neutrofilů
        - Pacienti mají být sledováni z hlediska absolutního počtu neutrofilů a infekcí a mají být léčeni podle standardních pokynů a posouzení lékaře. V případě selhání přihojení štěpu neutrofilů má být pacientům podána záchranná léčba pomocí nemodifikovaných $CD34^+$ buněk.
        - Pacienti mají být poučeni o tom, že pokud u nich po léčbě přípravkem Casgevy dojde k selhání přihojení štěpu neutrofilů, budou potřebovat infuzi záložních $CD34^+$ buněk a nevyužijí přínos léčby přípravkem Casgevy, ale přitom budou stále vystaveni možným dlouhodobým rizikům.
    - Onkogeneze související s editací genů
        - Teoretickým rizikem je onkogeneze související s editací genů. Po léčbě přípravkem Casgevy mají být pacienti každoročně sledováni (včetně kompletního krevního obrazu) podle standardních pokynů a posouzení lékaře. Pokud jsou odebrány vzorky krve a kostní dřeně pro diagnózu hematologické malignity, zdravotnický pracovník má odebrat další vzorky pro analýzu držitelem, aby, pokud se malignita potvrdí, bylo možné vyhodnotit souvislost malignity s léčbou přípravkem Casgevy.
        - Pacienti mají být poučeni o teoretickém riziku onkogeneze související s editací genů a v případě výskytu známek a příznaků myelodysplazie, leukemie a lymfomu mají vyhledat lékařskou pomoc.
    - Zdravotnický pracovník má poskytnout pacientům/pečovatelům kartu pacienta a příručku pro pacienty/pečovatele.
    - Informace o dlouhodobých účincích jsou omezené. Proto je vítána účast v dlouhodobé studii založené na údajích z registru hodnotící dlouhodobou bezpečnost a účinnosti u pacientů, kterým byl podán přípravek Casgevy z důvodu léčby TDT nebo SCD. Zdravotnický pracovník má pacientům připomenout, že je důležité, aby se přihlásili do studie založené na údajích z registru trvající 15 let, která hodnotí dlouhodobé účinky a má pacientům poradit, jak získat další informace.

- **Karta pacienta** musí obsahovat následující klíčové prvky:
    - Tato karta má informovat zdravotnické pracovníky, že pacient obdržel infuzi přípravku Casgevy.
    - Pacient má předložit kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře vždy, když se dostaví k lékaři.
    - Pacient má podstoupit vyšetření krve podle pokynů lékaře.

- Pacient má vyhledat pomoc lékaře v případě jakýchkoli příznaků nízkého počtu krevních destiček nebo bílých krvinek: silné bolesti hlavy, abnormální tvorby modřin, dlouhodobého krvácení nebo krvácení bez poranění (např. krvácení z nosu, krvácení z dásní, krev v moči, stolici nebo zvratcích nebo vykašlávání krve), horečky, zimnice nebo infekce.
- Teoretickým rizikem je nádorové onemocnění krve. Pacient má vyhledat pomoc lékaře při jakýchkoli příznacích únavy, nevysvětlitelné horečce, nočním pocení, nevysvětlitelném úbytku tělesné hmotnosti, častých infekcích, dušnosti nebo otoku lymfatických uzlin.

- **Příručka pro pacienty/pečovatele** musí obsahovat následující klíčové prvky:

  Příručka vysvětluje, že je důležité plně pochopit poměr přínosů a rizik léčby přípravkem Casgevy a že informace o dlouhodobých účincích jsou omezené.

  Proto před rozhodnutím o zahájení léčby lékař s pacientem/pečovatelem probere následující témata:

  - Jak lze poznat a minimalizovat důležité identifikované riziko opožděného přihojení štěpu krevních destiček a důležité potenciální riziko selhání přihojení štěpu neutrofilů včetně nutnosti pravidelného sledování počtu krevních destiček a neutrofilů pomocí pravidelných vyšetření krve, dokud se jejich počet nevrátí na bezpečnou úroveň.
  - Vysvětlení, že existuje teoretické riziko onkogeneze související s editací genů a že je třeba ho každoročně sledovat.
  - Vysvětlení, že v případě selhání přihojení štěpu neutrofilů po léčbě přípravkem Casgevy budou podány nemodifikované záchranné buňky a pacient nebude mít žádný prospěch z léčby přípravkem Casgevy, ale stále bude vystaven možným dlouhodobým rizikům.
  - Doporučení vyhledat lékařskou pomoc v případě jakýchkoli známek nízkého počtu krevních destiček: silná bolest hlavy, abnormální tvorba modřin, dlouhodobé krvácení nebo krvácení bez poranění (např. krvácení z nosu, krvácení z dásní, krev v moči, stolici nebo zvratcích nebo vykašlávání krve).
  - Doporučení vyhledat lékařskou pomoc v případě jakýchkoli známek nízkého počtu bílých krvinek: horečka, zimnice nebo infekce.
  - Jelikož je teoretickým rizikem nádorové onemocnění krve, doporučuje se vyhledat lékařskou pomoc při jakýchkoli příznacích nádorového onemocnění krve, jako je únava, nevysvětlitelná horečka, noční pocení, nevysvětlitelný úbytek tělesné hmotnosti, časté infekce, dušnost nebo otok lymfatických uzlin.
  - Pacient obdrží kartu pacienta, kterou má předložit každému lékaři nebo zdravotní sestře při jakékoliv návštěvě lékaře.
  - Sdělení, že informace o dlouhodobých účincích přípravku Casgevy jsou omezené a že je důležité přihlásit se do studie dlouhodobého sledování založené na registru trvající 15 let.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále charakterizovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzi (TDT) a těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci provést studii založenou na údajích z registru podle dohodnutého protokolu a předložit její výsledky.	31. prosinec 2043

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmínečného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzi (TDT), má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky studie 111, studie fáze 1/2/3 hodnotící bezpečnost a účinnost jedné dávky exagamglogenu autotemcelu u subjektů s β-talasemií závislou na transfuzi.	31. srpen 2026
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky studie 121, studie fáze 1/2/3 k hodnocení bezpečnosti a účinnosti jedné dávky exagamglogenu autotemcelu u subjektů s těžkou SCD.	31. srpen 2026
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky studie 151, studie fáze 3 k hodnocení bezpečnosti a účinnosti jedné dávky exagamglogenu autotemcelu u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do 11 let s těžkou SCD.	31. prosinec 2027
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů s β-talasemií závislou na transfuzi (TDT) a těžkou srpkovitou anemií (SCD) ve věku 12 let a starších, má držitel rozhodnutí o registraci předložit průběžné výsledky studie 161, studie fáze 3b k hodnocení účinnosti a bezpečnosti jedné dávky exagamglogenu autotemcelu u subjektů s TDT nebo závažnou SCD.	31. prosinec 2027
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky studie 171, studie fáze 3 k hodnocení bezpečnosti a účinnosti jedné dávky exagamglogenu autotemcelu u subjektů s těžkou SCD, s genotypem β^S/β^C.	30. červen 2032
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzi	Průběžná zpráva: 31. prosinec 2027

Popis	Termín splnění
(TDT) a těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci provést studii založenou na údajích z registru podle dohodnutého protokolu a předložit její předběžné výsledky.	Zprávy o pokroku: obnovovat každoročně
Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost exagamglogenu autotemcelu u pacientů ve věku 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzi (TDT) a s těžkou srpkovitou anemií (SCD), má držitel rozhodnutí o registraci předložit průběžné výsledky studie 131, otevřené studie dlouhodobého následného sledování hodnotící bezpečnost a účinnost exagamglogenu autotemcelu po dobu 15 let u subjektů s TDT a závažnou SCD, kteří byli léčeni exagamglogenem autotemcelem v předchozích klinických studiích.	Průběžné zprávy: 31. srpen 2026 a 31. srpen 2029

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Casgevy 4–13 × 10^6 buněk/ml infuzní disperze
exagamglogen autotemcel ($CD34^+$ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské $CD34^+$ buňky upravené v enhancerové oblasti genu *BCL11A* specifické pro erytroidní buňky. Jedna injekční lahvička obsahuje 4–13 × 10^6 buněk/ml.
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

CryoStor CS5 (obsahuje dimethylsulfoxid a dextran 40). Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze
Injekční lahvička s 1,5 ml až 20 ml
Počet injekčních lahviček a $CD34^+$ buněk v jedné injekční lahvičce pro tohoto pacienta je uveden v informačním listu šarže.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce při teplotě ≤ -135 °C, dokud nebudou připraveny k rozmrazení a podání. Znovu je nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1787/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID pacienta:
Jméno pacienta:
Příjmení pacienta:
Datum narození pacienta:
COI ID:
Lot:
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Casgevy 4–13 × 10^6 buněk/ml infuzní disperze
exagamglogen autotemcel ($CD34^+$ buňky)
Pouze k intravenóznímu podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ID pacienta:
Jméno:
Příjmení:
Datum narození pacienta:
COI ID:
Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK

Injekční lahvička s 1,5 ml až 20 ml
Počet injekčních lahviček a $CD34^+$ buněk v jedné injekční lahvičce pro tohoto pacienta je uveden v informačním listu šarže.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE (LIS) PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Casgevy 4–13 × 10^6 buněk/ml infuzní disperze
exagamglogen autotemcel ($CD34^+$ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské $CD34^+$ buňky upravené v enhancerové oblasti genu *BCL11A* specifické pro erytroidní buňky. Jedna injekční lahvička obsahuje 4 – 13 × 10^6 buněk/ml.
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK, A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Informace o dodané šarži (dodaných šaržích):

Číslo šarže (Lot)	**COI**	**SEC**	**DIN** (Seznam všech odběrů)	**Počet injekčních lahviček**	**Celkový objem** (ml)	**Koncentrace $CD34^+$ v přípravku** (× 10^6 buněk/ml)	**Celkový počet $CD34^+$ buněk** (× 10^6)

	Počet injekčních lahviček na dávku	**Dávka** (× 10^6 $CD34^+$ buněk/kg)
Celkem		

Štítek (štítky) na injekční stříkačku (stříkačky), který je součástí tohoto balení: [Jeden štítek na injekční stříkačku vytištěný pro každou injekční lahvičku.]

ID pacienta:
Jméno:
Příjmení:
Datum narození pacienta:
COI ID:
Lot

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k intravenóznímu podání.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Uložte si tento dokument a mějte jej k dispozici při přípravě přípravku Casgevy k podání.
Pouze autologní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce při teplotě ≤ -135 °C, dokud nebudou připraveny k rozmrazení a podání. Pokud se dávka skládá z více injekčních lahviček, rozmrazte a podávejte vždy jednu injekční lahvičku po druhé. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

EXP:

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SEC:
ID pacienta:
Jméno:
Příjmení:
Datum narození pacienta:
COI ID:
DIN:

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1787/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta/pečovatele

Casgevy 4–13 × 10^6 buněk/ml infuzní disperze
exagamglogen autotemcel ($CD34^+$ buňky)

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Casgevy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Casgevy
3. Jak se přípravek Casgevy vyrábí a podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Casgevy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Casgevy a k čemu se používá

Co je přípravek Casgevy
Přípravek Casgevy je přípravek genové terapie, který obsahuje léčivou látku exagamglogen autotemcel.

Přípravek Casgevy je vyroben specielně pro Vás z Vašich vlastních krevních kmenových buněk. Krevní kmenové buňky se mohou změnit v jiné krevní buňky včetně červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček. Tyto buňky jsou odebrány z Vaší krve, poté jsou geneticky upraveny a v nemocnici jsou Vám jako transplantát podány zpět.

K čemu se přípravek Casgevy používá
Přípravek Casgevy se používá k léčbě:
- **Pacientů ve věku 12 let a starších s beta-talasemií**, kteří potřebují pravidelné transfuze krve (*transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT). Lidé s TDT nevytváří z důvodu vady genu dostatek hemoglobinu, bílkoviny v krvi, která přenáší kyslík do celého těla. To způsobuje anemii a tito lidé potřebují pravidelné krevní transfuze.
- **Pacientů ve věku 12 let a starších se srpkovitou anemií (*sickle cell disease*, SCD)**, kteří mají časté bolestivé krize (tzv. vazookluzivní krize - *vaso-occlusive crises*, VOC). Pacienti s SCD mají jinou formu hemoglobinu (hemoglobin srpkovitých buněk neboli HbS) než ostatní lidé z důvodu vady genu. HbS vede k tvorbě abnormálních červených krvinek srpkovitého tvaru, které se shlukují a nemohou se lehce pohybovat krevními cévami. To může vést k ucpání cév, což způsobuje VOC.

Jak přípravek Casgevy působí
Přípravek Casgevy působí tak, že zvyšuje tvorbu speciálního typu hemoglobinu zvaného hemoglobin F (*fetální hemoglobin* nebo HbF). Větší množství HbF zlepšuje tvorbu a funkci červených

krvinek. Proto nemusí osoby s TDT potřebovat krevní transfuze a u osob se srpkovitou anemií nemusí docházet k výskytu VOC.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Casgevy

Přípravek Casgevy Vám nesmí být podán

- **jestliže jste alergický(á) na exagamglogen autotemcel** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- **jestliže jste alergický(á) na kteroukoli ze složek** přípravků, které Vám budou podány jako příprava na léčbu přípravkem Casgevy (viz bod 3).

Pokud se Vás některý z těchto případů týká nebo si nejste jistý(á), **sdělte to ihned svému lékaři**. Léčba Vám nebude podána, jestliže jste alergický(á) na kterýkoliv z těchto přípravků.

Upozornění a opatření

Než Vám bude podán přípravek Casgevy, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Před léčbou přípravkem Casgevy:

- Před podáním přípravku Casgevy Vám budou podány **dva další typy přípravků**. Další informace o těchto přípravcích naleznete v bodě 3.
    - **Přípravek/přípravky používané při mobilizaci**, které přesunou krevní kmenové buňky z kostní dřeně do krevního oběhu, aby mohly být odebrány pro výrobu přípravku Casgevy. Tento krok bude trvat 2-6 dní.
    - **Přípravek používaný během přípravného režimu** Vám bude podán krátce před tím, než Vám bude podán přípravek Casgevy. Tím se v kostní dřeni vytvoří prostor pro růst nových krevních buněk po léčbě přípravkem Casgevy.
- Lékař s Vámi probere **možný vliv přípravku používaného v přípravném režimu na plodnost**. Viz níže v části „Plodnost u mužů a žen“.
- U osob s SCD může být ve srovnání s osobami s TDT obtížnější přesunout krevní kmenové buňky z kostní dřeně a odebrat je. Proto může být u osob s SCD zapotřebí více mobilizací a odběrů než u osob s TDT.

Po léčbě přípravkem Casgevy:

- Po určitou dobu budete mít méně krevních buňek, dokud se přípravek Casgevy neuchytí ve Vaší kostní dřeni. To zahrnuje:
    - Nízký počet krevních destiček (buněk, které pomáhají srážet krev). Nízký počet krevních destiček může způsobit krvácení.
      Ihned sdělte svému lékaři, pokud máte kteroukoli z těchto známek nízkého počtui krevních destiček: silná bolest hlavy, abnormální tvorba modřin, prodloužené krvácení nebo krvácení bez poranění, jako je krvácení z nosu, krvácení z dásní, krev v moči, stolici nebo zvratcích nebo vykašlávání krve.
    - Nízký počet neutrofilů (typu bílých krvinek, který obvykle brání infekcím). Nízké počty neutrofilů mohou zvýšit pravděpodobnost infekcí.
      Ihned sdělte svému lékaři, pokud máte kteroukoli z těchto známek nízkého počtu bílých krvinek: horečka, zimnice nebo jiné známky infekce jako jsou bolest v krku, kašel nebo dušnost, bolest nebo pálení při močení nebo časté močení nebo průjem.

- Lékař bude sledovat hodnoty krevních buněk a podle potřeby Vám poskytne léčbu. Lékař Vám sdělí, kdy se počty krevních destiček a neutrofilů vrátí na bezpečnou úroveň.

- Lékař u Vás bude sledovat hodnoty krevních buněk a celkový zdravotní stav, aby pomohl vědcům pochopit dlouhodobé účinky přípravku Casgevy.

- U některých pacientů může být hladina hemoglobinu nižší, než se podle jejich věku a pohlaví běžně očekává.

- Ačkoli to ve studiích s přípravkem Casgevy nebylo pozorováno, existuje po léčbě přípravkem Casgevy teoretické riziko vzniku nádorového onemocnění krve (myelodysplazie, leukemie nebo lymfomu). Lékař bude nejméně jednou ročně po dobu 15 let kontrolovat, zda se u Vás neobjeví jakékoli známky nádorového onemocnění krve.

- Složky přípravku Casgevy nazývané dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 a Cas9 mohou způsobit závažné alergické reakce. Lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat, zda se u Vás neobjeví známky a příznaky alergické reakce během léčby přípravkem Casgevy a po ní. Viz také bod 2 „Přípravek Casgevy obsahuje sodík a dimethylsulfoxid (DMSO)“.

- Přípravek Casgevy je testován na přítomnost infekčních mikrobů, ale malé riziko infekce přetrvává. Lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat, zda se u Vás neobjeví známky a příznaky infekce, a podle potřeby Vám poskytnou léčbu.

- Po léčbě přípravkem Casgevy **nesmíte darovat** krev, orgány, tkáně ani buňky.

- Přípravek Casgevy je vyroben z Vašich vlastních buněk a je podáván pouze Vám. Informace o léčivých přípravcích na bázi buněk musí být uchovávány po dobu 30 let v nemocnici, kde Vám byla léčba poskytnuta. Informace, které se uchovávají, zahrnují Vaše jméno, název přípravku a číslo (čísla) šarže přípravku Casgevy, který jste obdržel(a).

Pokud nelze léčbu přípravkem Casgevy dokončit nebo léčba selže
Pokud nelze přípravek Casgevy podat po přípravku používaném v přípravnémm režimu nebo pokud se upravené krevní kmenové buňky v těle neuchytí, může lékař rozhodnout, že Vám bude podána do žíly injekce obsahující Vaše záchranné buňky (Vaše vlastní původní a neupravené krevní kmenové buňky), které byly odebrány a uchovány před zahájením léčby (viz bod 3). Pokud Vám budou podány záchranné buňky, nebudete mít žádný prospěch z této léčby a budete stále potřebovat léčbu buď TDT, nebo SCD.

Děti ve věku do 12 let
Přípravek Casgevy se nesmí podávat dětem ve věku do 12 let. Dosud není známo, zda je přípravek Casgevy u dětí v této věkové skupině bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Casgevy
Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte léky, které odstraňují železo z těla (chelatační látky jako jsou deferoxamin, deferipron a/nebo deferasirox), nejméně 7 dní před podáním přípravného režimu. Lékař Vám poradí, zda a kdy můžete po léčbě přípravkem Casgevy začít tyto přípravky užívat.

Neužívejte jiné léky na léčbu srpkovité anemie (např. hydroxyureu/hydroxykarbamid, krizanlizumab nebo voxelotor) po dobu nejméně 8 týdnů předtím, než Vám budou podány přípravky používané při mobilizaci a v přípravném režimu. Lékař Vám poradí, zda a kdy můžete po léčbě přípravkem Casgevy začít tyto přípravky užívat.

Vakcíny nazývané "živé vakcíny" se nesmí podávat 6 týdnů před podáním přípravku používaného k přípravě na léčbu přípravkem Casgevy, ani po léčbě, dokud se Váš imunitní systém (obranný systém těla) zotavuje. Poraďte se se svým lékařem, pokud potřebujete podstoupit nějaké očkování.

Těhotenství
Tato léčba se nesmí podávat během těhotenství kvůli možným účinkům přípravku používaného v přípravném režimu. Účinky přípravku Casgevy u těhotných žen nejsou známy. Ohledně těhotenství po podání přípravku Casgevy se poraďte se svým lékařem.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná po léčbě přípravkem Casgevy, **poraďte se ihned se svým lékařem**.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, **bude Vám** před zahájením mobilizace a podávání přípravků v přípravném režimu **proveden těhotenský test**, aby bylo jisté, že nejste těhotná.

Antikoncepce u mužů a žen
Pokud jste žena, která může otěhotnět, nebo muž schopný zplodit dítě, **musíte používat účinnou metodu antikoncepce** od začátku mobilizační léčby a **nejméně 6 měsíců** po ukončení léčby přípravkem Casgevy. O tom, které metody antikoncepce jsou vhodné, se poraďte se svým lékařem.

Kojení
Kojení musí být během přípravného režimu přerušeno z důvodu možných účinků přípravku používaného v přípravném režimu. Není známo, zda složky přípravku Casgevy mohou přecházet do mateřského mléka. Lékař s Vámi probere přínos kojení pro Vaše dítě oproti možným rizikům léčby.

Plodnost u mužů a žen
Po podání přípravku používaného v přípravném režimu nemusí být možné otěhotnět nebo zplodit dítě. **Před zahájením léčby se poraďte se svým lékařem o možnostech.** Ty mohou zahrnovat uchování reprodukčního materiálu (např. vajíček, spermií) k pozdějšímu použití.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravky používané při mobilizaci a v přípravném režimu, které jsou používány před léčbou přípravkem Casgevy, mohou způsobit závratě a únavu. Pokud pociťujete závrať, únavu nebo se necítíte dobře, neřiďte, neobsluhujte stroje ani se neúčastněte činností, které vyžadují pozornost.

Přípravek Casgevy obsahuje sodík a dimethylsulfoxid (DMSO)
Tento léčivý přípravek obsahuje 5,3-70 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,3-4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku v potravě pro dospělého. Celkový počet injekčních lahviček tvořících dávku se u jednotlivých pacientů liší.

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 50 mg DMSO v jednom ml. Viz bod 2 "Upozornění a opatření".

3. Jak se přípravek Casgevy vyrábí a podává

Přípravek Casgevy se podává pouze jednou.

Přípravek Casgevy může být podán pouze v autorizovaném léčebném centru (specializované nemocnici), a to lékaři se zkušenostmi s transplantacemi kmenových buněk a s léčbou pacientů s poruchami krve, jako jsou TDT a SCD.

1. KROK: Před léčbou přípravkem Casgevy Vám lékař podá **přípravek pro mobilizaci**. Tento přípravek přesune krevní kmenové buňky z kostní dřeně do krevního oběhu. Buňky jsou poté shromážděny v přístroji, který odděluje různé krevní buňky (tento postup se nazývá aferéza). Celý krok může proběhnout vícekrát. Každý krok odběru buněk trvá přibližně jeden týden.

V nemocnici se také odebírají a uchovávají **„záchranné buňky“**. Jedná se o Vaše stávající krevní kmenové buňky, které jsou uchovávány neupravené pro případ, že by se během léčby vyskytl problém. Viz výše v bodě 2 „Pokud nelze léčbu přípravkem Casgevy dokončit nebo léčba selže“.

2. KROK: Vaše krevní kmenové buňky budou odeslány do místa výroby, kde se **použijí k výrobě přípravku Casgevy**. Výroba a testování přípravku Casgevy může trvat až 6 měsíců od doby, kdy byly Vaše buňky odebrány, do doby, kdy budou odeslány zpět lékaři.

3. KROK: Krátce před transplantací kmenových buněk Vám lékař v nemocnici bude podávat **přípravek používaný k přípravě před léčbou.** Tento krok trvá 2 až 6 dní a připraví Vás na léčbu tak, že odstraní buňky z kostní dřeně, aby mohly být nahrazeny upravenými buňkami z přípravku Casgevy. Po podání tohoto přípravku klesne počet Vašich krevních buněk na velmi nízkou úroveň (viz bod 4). Od tohoto okamžiku zůstanete v nemocnici až do ukončení podávání infuze přípravku Casgevy.

4. KROK: Injekcí přes centrální žilní katétr Vám bude do žíly podán obsah jedné injekční lahvičky (popřípadě více injekčních lahviček) přípravku Casgevy. Centrální žilní katétry jsou tenké, ohebné trubičky, které lékař zavede do velké žíly, aby získal přístup ke krevnímu řečišti. Rizikem použití katétrů jsou infekce a tvorba krevních sraženin. Lékař a zdravotní sestry Vás budou sledovat, zda nedochází ke komplikacím, které jsou spojené s použitím centrálního žilního katétru. Může trvat několik hodin, než Vám budou podány všechny injekce. Po podání přípravku Casgevy zůstanete v nemocnici, aby zdravotnický tým mohl pečlivě sledovat Vaše zotavování. To může trvat přibližně 2 měsíce, ale doba se může lišit. Lékař rozhodne, kdy budete moci jít domů.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky souvisejí s přípravky používanými při mobilizaci a v přípravném režimu. Přečtěte si také příbalové informace těchto přípravků.

Následující závažné nežádoucí účinky se mohou vyskytnout během několika prvních dní nebo týdnů po léčbě, ale mohou se objevit i mnohem později.

- Bolest v pravé horní části břicha pod žebry, zežloutnutí očí nebo kůže, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, otoky rukou, nohou a břicha a potíže s dýcháním.
  Může se jednat o známky závažného onemocnění jater, které se nazývá venookluzivní choroba.
- Silná bolest hlavy, abnormální tvorba modřin, prodloužené krvácení nebo krvácení bez poranění, jako je krvácení z nosu, krvácení z dásní, krev v moči, stolici nebo zvratcích nebo vykašlávání krve.
  Mohou to být známky trombocytopenie, nízkého počtu krevních destiček, což může snižovat schopnost srážení krve a může vést ke krvácení.
- Horečka, zimnice nebo infekce.
  To mohou být známky neutropenie, nízkého počtu bílých krvinek, které se nazývají neutrofily a bojují s infekcemi.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, **okamžitě to sdělte svému lékaři**.

<u>Další nežádoucí účinky vyskytující se při použití přípravku pro mobilizaci a odběr buněk</u>

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- bolest hlavy
- bolest břicha
- bolest kostí nebo svalů

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- onemocnění plic s příznaky náhlé bolesti na hrudi, horečky, potíží s dýcháním a známkami hromadění tekutiny v plicích na rentgenovém snímku hrudníku, které se vyskytují u srpkovité anemie (akutní hrudní syndrom).
- bolestivá srpkovitá krize (srpkovitá anemie s krizí)

- horečka
- vysoká hladina bílých krvinek (leukocytóza)
- průjem
- bolest v ústech a krku
- necitlivost v ústech
- bolesti kloubů
- celková bolest
- pocit únavy
- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnesemie)
- vysoké hladiny fosfátů v krvi (hyperfosfatemie)

Další nežádoucí účinky vyskytující se při použití přípravku pro přípravný režim

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)
- horečka během období nízkého počtu neutrofilů (typu bílých krvinek) (febrilní neutropenie)
- nízké hladiny červených krvinek (anemie)
- nízké hladiny lymfocytů, typu bílých krvinek (lymfopenie)
- nízké hladiny bílých krvinek (leukopenie)
- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- vysoké hladiny fosfátů v krvi (hyperfosfatemie)
- nízké hladiny hořčíku v krvi (hypomagnesemie)
- nízké hladiny fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- zadržování tekutin
- bolest hlavy
- horečka
- pocit únavy
- krvácení z nosu
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- bolest břicha
- zánět sliznice žaludku
- zácpa
- průjem
- bolest v ústech a krku
- zánět sliznic, jako jsou dásně (mukozitida)
- snížená chuť k jídlu
- úbytek tělesné hmotnosti
- bolest kostí nebo svalů
- suchá kůže
- šupinatá kůže
- změny zbarvení kůže a nehtů
- drobné krvavé skvrny pod kůží
- vyrážka
- vypadávání vlasů (alopecie)
- vysoké hladiny bilirubinu, produktu rozkladu červených krvinek, který může způsobit zežloutnutí kůže a očí (hyperbilirubinemie)
- zvýšené hladiny jaterního enzymu (alaninaminotransferázy) v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
- soubor příznaků podobných zápalu plic, jako jsou horečka, zimnice, kašel a problémy s dýcháním, které se objevují bez známek infekce v plicích (syndrom idiopatické pneumonie)
- neschopnost plic dodávat kyslík do krve (respirační selhání)

- potíže s dýcháním
- infekce v krvi (sepse)
- infekce v krvi způsobená bakterií *Klebsiella* (klebsielová sepse)
- infekce plic (pneumonie)
- infekce úst kvasinkového původu (orální kandidóza)
- infekce vlasových folikulů (folikulitida)
- zvýšená srdeční frekvence (tachykardie)
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (alaninaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy) v krvi
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- nízké hladiny kyslíku v krvi (hypoxie)
- zvětšení jater
- zvětšení sleziny
- poškození nervů rukou a/nebo nohou způsobující bolest nebo necitlivost, pálení nebo brnění (periferní neuropatie)
- problémy s nervy, které způsobují bolest nebo necitlivost, pocit pálení nebo brnění (periferní senzorická neuropatie)
- nervová bolest
- problémy s vnímáním chuti
- rozmazané vidění
- suché oči
- návaly horka
- kašel
- zažívací potíže
- onemocnění, při kterém žaludeční kyselina stoupá ze žaludku do jícnu (gastroezofageální reflux)
- krvácení z dásní (gingivální krvácení)
- bolest v krku
- potíže s polykáním
- zánět tlustého střeva, který způsobuje bolest a průjem (kolitida)
- zánět jícnu (ezofagitida)
- krev ve zvratcích
- krvácení z konečníku
- zánět žaludku a střev
- vředy v ústech
- celková bolest
- bolestivé močení
- krev v moči
- vynechání menstruace
- krvácení mezi menstruacemi
- nepravidelná menstruace
- bolest vulvy a pochvy
- předčasná menopauza
- zvýšení tělesné hmotnosti
- tvorba modřin
- svědění
- zarudnutí kůže
- řezné rány nebo škrábance na kůži
- nízké hladiny všech typů krevních buněk (pancytopenie)
- nízká hladina retikulocytů, typu nezralých červených krvinek (retikulocytopenie)
- krvácení do oblasti mozku, která se podílí na udržování rovnováhy a koordinaci (cerebelární hemoragie)
- abnormální nahromadění tekutiny, která obklopuje mozek a míchu (hydrocefalus)
- nízká hladina albuminu, bílkoviny v krvi (hypoalbuminemie)

- nízká hladina vápníku v krvi (hypokalcemie)
- bolest kloubů
- delší doba srážení krve
- vyšší hladina ukazatele zánětu (C-reaktivní protein)
- delší doba, než transplantované buňky začnou růst a produkovat normální krvinky (opožděné přihojení)

Další nežádoucí účinky vyskytující se při použití přípravku Casgevy

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- porucha imunitního systému (hemofagocytární lymfohistiocytóza), při níž se v orgánech hromadí bílé krvinky (histiocyty a lymfocyty), které způsobují nadměrný zánět a destrukci tkání. Příznaky mohou zahrnovat horečku, která není způsobena infekcí a nereaguje na antibiotika, zvětšená játra a/nebo slezinu, kožní vyrážku, problémy s dýchaním, snadnou tvorbu modřin, nízký tlak krve, abnormality ledvin a srdeční potíže.
- potíže s dýcháním, které mohou vyžadovat kyslík, abyste mohl(a) lépe dýchat, někdy s bolestí na hrudi, horečkou, zimnicí nebo kašlem (syndrom akutní respirační tísně)
- soubor příznaků podobných zápalu plic, jako jsou horečka, zimnice, kašel a problémy s dýcháním, které se objevují bez známek infekce v plicích (syndrom idiopatické pneumonie)
- zvýšená srdeční frekvence (tachykardie)
- nízká hladina červených krvinek (anemie)
- nízká hladina bílých krvinek (leukopenie)
- nízká hladina vápníku v krvi (hypokalcemie)
- bolest hlavy
- pocity jako necitlivost, brnění, mravenčení (parestezie)
- krvácení z nosu
- vyrážka
- drobné krvavé skvrny pod kůží
- horečka
- zimnice
- delší doba, než transplantované buňky začnou růst a produkovat normální krvinky (opožděné přihojení)
- příhody, jako je zimnice a zvýšená srdeční frekvence v době, kdy je Vám podáván přípravek Casgevy (reakce související s infuzí).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.** Pokud se nežádoucí účinky zhorší, **ihned to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Casgevy uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotní sestry.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podáván kvalifikovaným lékařem nebo zdravotní sestrou, jsou tito odpovědní za správné uchovávání léčivého přípravku před jeho použitím a v jeho průběhu, jakož i za jeho správnou likvidaci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na krabičce a na každé injekční lahvičce.

Uchovávejte ve zmrazeném stavu při teplotě -135 °C nebo nižší po dobu až dvou let. Uchovávejte injekční lahvičku (lahvičky) v krabičce, dokud nebude (nebudou) připravena (připraveny) k rozmrazení. Rozmrazujte jednu injekční lahvičku po druhé. Nerozmrazujte, dokud nebude vše připraveno k infuzi. Po rozmrazení znovu nezmrazujte. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C) a infuzi podejte do 20 minut.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro nakládání s odpadem pocházejícím z lidské krve.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Casgevy obsahuje

- Léčivou látkou je exagamglogen autotemcel. Jeden ml přípravku Casgevy obsahuje 4-13 × 10^6 buněk (krevních kmenových buněk).
- Další složkou je roztok používaný ke konzervaci zmrazených buněk, který obsahuje sodík, dimethylsulfoxid (*dimethyl sulfoxide*, DMSO) a dextran 40. Viz bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Casgevy“.

Jak přípravek Casgevy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Casgevy je poloprůhledná infuzní disperze. Jedna injekční lahvička obsahuje 1,5 až 20 ml přípravku Casgevy. V krabičce je jedna injekční lahvička nebo více injekčních lahviček. Jedna krabička může obsahovat až 9 injekčních lahviček. Počet injekčních lahviček je specifický pro dávku pro každého pacienta. Vaše dávka se může skládat z více injekčních lahviček a krabiček.

Na každé krabičce a injekční lahvičce je vytištěno Vaše jméno a datum narození a také kódované informace identifikující Vás jako zamýšleného příjemce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmínečné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Pouze pro zdravotnické pracovníky

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Casgevy je určen pouze k autolognímu použití. Z léčivého přípravku neodebírejte vzorky, neupravujte jej ani neozařujte. Ozařování by mohlo vést k inaktivaci přípravku.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Casgevy, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příjem a uchovávání přípravku Casgevy

- Přípravek Casgevy je do léčebného centra dodáván v kryopřepravce.
- Potvrďte identifikační údaje pacienta na štítku (štítcích) přípravku a v informačním listu šarže (LIS).
- Uchovávejte v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě ≤ -135 °C, dokud nebude připraven k rozmrazení a podání.

Příprava před podáním

- Zkoordinujte načasování rozmrazení přípravku Casgevy a podání infuze. Předem si ověřte čas podání infuze a upravte čas zahájení rozmrazování tak, aby byl přípravek Casgevy k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven, protože přípravek Casgevy musí být podán do 20 minut od rozmrazení injekční lahvičky. Injekční lahvičky rozmrazujte a podávejte infuzí jednu po druhé.
- Před rozmrazením se ujistěte, že totožnost pacienta je shodná s údaji pacienta na injekční (injekčních) lahvičce (lahvičkách) přípravku Casgevy. Nerozmrazujte injekční lahvičku přípravku Casgevy, pokud se údaje na štítku pro konkrétního pacienta neshodují s určeným pacientem.
- Dávka přípravku Casgevy může být obsažena v jedné nebo více kryokonzervačních injekčních lahvičkách pro konkrétního pacienta. Spočítejte všechny injekční lahvičky a ověřte s pomocí přiloženého informačního listu šarže (LIS), že jednotlivé injekční lahvičky nepřekročily dobu použitelnosti.
- Připravte si pomůcky nutné k rozmrazení a odebrání přípravku z injekční (injekčních) lahvičky (lahviček). S výjimkou vodní lázně jsou tyto pomůcky určeny k jednorázovému použití. Připravte si dostatečné množství pomůcek pro každou injekční lahvičku, která má být podána:
    - vodní lázeň
    - alkoholové tampony
    - adaptér na injekční lahvičky (pro odběr bez jehly)
    - 18mikronový filtr z nerezové oceli
    - 30ml injekční stříkačku Luer Lock
    - injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (pro každou injekční lahvičku je potřeba 5 až 10 ml).
    - 10ml injekční stříkačku Luer Lock pro vyplachování roztokem chloridu sodného

Rozmrazení injekčních lahviček přípravku Casgevy

- Pokud se dávka skládá z více injekčních lahviček, rozmrazte a podávejte vždy jednu injekční lahvičku po druhé. Během rozmrazování injekční lahvičky musí zbývající injekční lahvičky zůstat v kryopřepravce při teplotě ≤ -135 °C.
- Každou injekční lahvičku rozmrazte při teplotě 37 °C pomocí vodní lázně. Zajistěte, aby teplota vodní lázně nepřekročila 40 °C.

- Každou injekční lahvičku rozmrazujte tak, že držíte hrdlo injekční lahvičky a jemně otáčíte ve směru a proti směru hodinových ručiček. To může trvat 10 až 15 minut.
- Během rozmrazování nenechávejte injekční lahvičku bez dozoru.
- Rozmrazování je dokončeno, když v injekční lahvičce již nejsou vidět krystalky ledu.
- Po rozmrazení injekční lahvičku okamžitě vyjměte z vodní lázně.
- Rozmrazený přípravek má vypadat jako průsvitná buněčná disperze bez cizorodých částic.
- Infuzi podávejte do 20 minut od rozmrazení.
- Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podávání přípravku Casgevy

Přípravek Casgevy je určen pouze k autologním použití. Totožnost pacienta se musí shodovat s identifikačními údaji pacienta na injekční(ch) lahvičce (lahvičkách) přípravku Casgevy. Nepodávejte přípravek Casgevy, pokud údaje na štítku pro konkrétního pacienta neodpovídají určenému pacientovi.

Pacientova dávka se může skládat z více injekčních lahviček. Musí být podány všechny injekční lahvičky. Musí být podán celý objem infuze z každé dodané injekční lahvičky. Pokud je poskytnuta více než jedna injekční lahvička, **podejte celý obsah každé injekční lahvičky, než přistoupíte k rozmrazení a infuzi další injekční lahvičky**.

1. <u>Připevnění adaptéru na injekční lahvičku a připevnění filtru</u>

- Odstraňte odklopný kryt uzávěru injekční lahvičky; očistěte přepážku alkoholovým tamponem.
- Odstraňte uzávěr na hrotu adaptéru.
- Palcem a ukazováčkem obou rukou zatlačte adaptér do přepážky injekční lahvičky a vyvíjejte stejnoměrný tlak, dokud neuslyšíte jedno prasknutí.
- Táhněte za adaptér nahoru, dokud neucítíte jeho zapadnutí.
- Připevněte filtr k adaptéru injekční lahvičky.

2. <u>Odebrání přípravku Casgevy z injekční lahvičky</u>

- Připojte prázdnou 30ml injekční stříkačku k filtru.
- Odeberte celý objem přípravku z injekční lahvičky.
- Odejměte injekční stříkačku naplněnou přípravkem z filtru a odložte ji stranou.
- Natáhněte 5 – 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do prázdné 10ml injekční stříkačky.
- Připojte naplněnou injekční stříkačku s roztokem chloridu sodného k filtru.
- Vstříkněte roztok chloridu sodného do injekční lahvičky přípravku Casgevy a vyjměte prázdnou injekční stříkačku z filtru. Prázdnou injekční stříkačku zlikvidujte.
- Připojte k filtru naplněnou injekční stříkačku s přípravkem.
- Odeberte obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky s přípravkem a poté odejměte injekční stříkačku z filtru.
- Z informačního listu šarže (LIS) lze odlepit doplňující štítek s identifikací přípravku / totožností pacienta a připevnit jej na injekční stříkačku.

3. <u>Podání přípravku Casgevy přes centrální žilní katétr</u>

- Přípravek Casgevy musí být podán do 20 minut od rozmrazení přípravku.
- Před infuzí každé injekční lahvičky provedou dvě osoby u lůžka pacienta potvrzení a ověření totožnosti pacienta.
- Přípravek Casgevy se podává jako intravenózní bolus.
- Celkový objem přípravku Casgevy podaný během jedné hodiny nesmí překročit 2,6 ml/kg.
- Při infuzi přípravku Casgevy nepoužívejte inline filtr.
- Po podání každé injekční lahvičky přípravku Casgevy propláchněte primární infuzní hadičku injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Výše uvedené kroky opakujte pro každou zbývající injekční lahvičku.

Opatření, která je třeba přijmout v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Casgevy, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Casgevy (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.