

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Casgevy 4 - 13×10^6 κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Casgevy (exagamglogene autotemcel) είναι ένας γενετικά τροποποιημένος πληθυσμός εμπλουτισμένος με αυτόλογα $CD34^+$ κύτταρα που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) επεξεργασμένα *ex vivo* με τη χρήση CRISPR/Cas9 στην περιοχή ερυθροειδικού ενισχυτή του γονιδίου *BCL11A*.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικό για κάθε ασθενή φιαλίδιο του Casgevy περιέχει exagamglogene autotemcel σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση εμπλουτισμένου πληθυσμού γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων κυττάρων $CD34^+$. Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια που περιέχουν συνολικά διασπορά προς έγχυση $4-13 \times 10^6$ κύτταρα/mL εμπλουτισμένου πληθυσμού βιώσιμων κυττάρων $CD34^+$ τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυσταλλικού μέσου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,5 έως 20 mL διασποράς προς έγχυση.

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των φιαλιδίων (βλ. παράγραφο 6) που πρόκειται να χορηγηθούν, παρουσιάζονται στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) που βρίσκεται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 50 mg διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ανά mL.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,5 mg νατρίου ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Ημιδιαφανής διασπορά κυττάρων προς έγχυση, ελεύθερη από ξένα σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

β-θαλασσαιμία

Το Casgevy ενδείκνυται για τη θεραπεία της εξαρτώμενης από μετάγγιση β-θαλασσαιμίας (TDT) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω για τους οποίους είναι κατάλληλη η μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχεγόνων κυττάρων (HSC) και δεν υπάρχει διαθέσιμος συγγενής δότης HSC με συμβατό αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA).

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Το Casgevy ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής δρεπανοκυτταρικής νόσου (SCD) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με επαναλαμβανόμενες αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις (VOCs) για τους οποίους είναι κατάλληλη η μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχεγόνων κυττάρων (HSC) και δεν υπάρχει διαθέσιμος συγγενής δότης HSC με συμβατό αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLA).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Casgevy πρέπει να χορηγείται σε εξουσιοδοτημένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη μεταμόσχευση HSC και στη θεραπεία ασθενών με β-αιμοσφαιρινοπάθειες και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν.

Πριν από την έναρξη της κινητοποίησης, της αφαίρεσης και της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχεγόνων κυττάρων είναι κατάλληλη για τον ασθενή.

Δοσολογία

Το Casgevy προορίζεται για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από εφάπαξ δόση που περιέχει διασπορά προς έγχυση βιώσιμων κυττάρων CD34⁺ σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια.

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Casgevy είναι 3×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, ανατρέξτε στο συνοδευτικό Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).

Κινητοποίηση και αφαίρεση

Οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε κινητοποίηση CD34⁺ HSPC κυττάρων, ακολουθούμενη από αφαίρεση για την απομόνωση CD34⁺ κυττάρων για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μεγιστοποιήστε τη συλλογή CD34⁺ κυττάρων για την παρασκευή προϊόντος κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου κινητοποίησης και αφαίρεσης. Πραγματοποιείτε συλλογή κυττάρων για την παρασκευή προϊόντος σε δύο διαδοχικές ημέρες ανά κύκλο, εάν αυτό είναι κλινικά ανεκτό. Συνιστάται ένας στόχος συνολικής συλλογής τουλάχιστον 20×10^6 CD34⁺ κυττάρων/kg για την παρασκευή προϊόντος. Τα κύτταρα που συλλέγονται θα πρέπει να αποστέλλονται για την παρασκευή προϊόντος, ακόμη και αν δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της συνολικής συλλογής. Επιπλέον, απαιτείται η συλλογή τουλάχιστον 2×10^6 CD34⁺ κυττάρων/kg για χρήση ως εφεδρικά μη τροποποιημένα κύτταρα διάσωσης. Εάν χρειαστεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία τρίτη ημέρα συλλογής κυττάρων για τη λήψη εφεδρικών κυττάρων διάσωσης.

Εάν δεν επιτευχθεί η ελάχιστη δόση Casgevy μετά την αρχική παρασκευή φαρμακευτικού προϊόντος, ο ασθενής θα χρειαστεί να υποβληθεί σε επιπρόσθετους κύκλους κινητοποίησης και αφαίρεσης για τη

λήψη περισσότερων κυττάρων για την παρασκευή επιπλέον προϊόντος. Κάθε κύκλος κινητοποίησης και αφαίρεσης πρέπει να απέχει χρονικά από τον προηγούμενο τουλάχιστον 14 ημέρες.

Η εφεδρική συλλογή $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ κυττάρων/kg μη τροποποιημένων κυττάρων διάσωσης πρέπει να συλλέγεται από τον ασθενή και να κρυοσυντηρείται πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία και την έγχυση του Casgevy.

Τα μη τροποποιημένα κύτταρα μπορεί να χρειαστούν για θεραπεία διάσωσης σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες συνθήκες: διακύβευση του Casgevy μετά την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας και πριν την έγχυση του Casgevy, αποτυχία εμφύτευσης ουδετερόφιλων ή απώλεια εμφύτευσης μετά την έγχυση του Casgevy.

Βλ. παράγραφο 5.1, για μία περιγραφή του σχήματος κινητοποίησης που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική μελέτη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(τα) κινητοποίησης πριν από τη θεραπεία με το Casgevy.

β-θαλασσαιμία

Πριν από τη διαδικασία αφαίρεσης συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε μετάγγιση(-εις) ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) με στόχο τη διατήρηση της συγκέντρωσης ολικής αιμοσφαιρίνης (Hb) ≥ 11 g/dL.

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Πριν από την αφαίρεση, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε ανταλλαγή RBC ή απλή(-ές) μετάγγιση(-εις) με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης S (HbS) $< 30\%$ της ολικής Hb διατηρώντας παράλληλα τη συγκέντρωση ολικής Hb ≤ 11 g/dL.

Οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (π.χ. υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη, κριζανλίζουμάμη, βοξελοτόρη) πρέπει να διακοπούν 8 εβδομάδες πριν από την προγραμματισμένη έναρξη της κινητοποίησης και της προετοιμασίας.

Δεν πρέπει να χορηγείται παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) για την κινητοποίηση σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Προθεραπευτική προετοιμασία

Πρέπει να χορηγείται πλήρες σχήμα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας πριν από την έγχυση του Casgevy. Η προετοιμασία δεν πρέπει να ξεκινά πριν το πλήρες σετ φιαλιδίων, τα οποία αποτελούν την πλήρη δόση του Casgevy, παραληφθεί στο εξουσιοδοτημένο κέντρο θεραπείας και επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της εφεδρικής συλλογής μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων. Βλ. παράγραφο 5.1, για μία περιγραφή του σχήματος προετοιμασίας που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική μελέτη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(τα) μυελοαφανιστικής προετοιμασίας πριν από τη θεραπεία.

β-θαλασσαιμία

Συνιστάται οι ασθενείς να διατηρούν συγκέντρωση ολικής Hb ≥ 11 g/dL για 60 ημέρες πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία.

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε ανταλλαγή RBC ή απλή(-ές) μετάγγιση(-εις) τουλάχιστον για τις 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας με στόχο τη διατήρηση των επιπέδων HbS $< 30\%$ της ολικής Hb διατηρώντας παράλληλα τη συγκέντρωση ολικής Hb ≤ 11 g/dL. Κατά την έναρξη μίας ανταλλαγής ερυθρών αιμοσφαιρίων ή απλής μετάγγισης θα πρέπει να διακόπτονται οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (π.χ. υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη, κριζανλίζουμάμη, βοξελοτόρη).

Η θεραπεία χηλώσης σιδήρου πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία.

Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αγωγής για τις επιληπτικές κρίσεις. Για πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του φαρμακευτικού προϊόντος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας που χρησιμοποιείται.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αγωγής για φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσο (VOD)/σύνδρομο ηπατικής απόφραξης των κολποειδών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Πριν από την έναρξη του σχήματος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας θα πρέπει να επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα του πλήρους σετ φιαλιδίων που αποτελούν τη δόση του Casgevy και των μη τροποποιημένων κυττάρων διάσωσης. Βλ. το συνοδευτικό Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) που παρέχεται με την αποστολή του προϊόντος για επιβεβαίωση του αριθμού των φιαλιδίων και της συνολικής δόσης του Casgevy.

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται η χορήγηση προθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής με παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη ή ισοδύναμα φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος, πριν από την έγχυση του Casgevy, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης μιας αντίδρασης κατά την έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς ηλικίας 35 ετών και άνω

Το Casgevy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας > 35 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Casgevy σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το όφελος της θεραπείας σε κάθε μεμονωμένο ασθενή θα πρέπει να εξετάζεται σε σύγκριση με τους κινδύνους της μεταμόσχευσης HSC.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Casgevy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, που ορίζεται ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 60 mL/min/1,73 m². Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Casgevy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Casgevy σε ασθενείς ηλικίας < 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς οροθετικοί για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)

Το Casgevy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με HIV-1, HIV-2, HBV ή HCV. Πραγματοποιήστε έλεγχο για HIV-1, HIV-2, HBV και HCV και για οποιουδήποτε άλλους λοιμογόνους παράγοντες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή. Το Casgevy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη από HIV-1, HIV-2, HBV ή HCV.

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση HSC

Το Casgevy δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση HSC. Η θεραπεία με το Casgevy δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Τρόπος χορήγησης

Το Casgevy προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση.

Μετά την ολοκλήρωση του σχήματος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας, θα πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την έγχυση του Casgevy. Το Casgevy πρέπει να χορηγείται εντός διαστήματος τουλάχιστον 48 ωρών και κατά μέγιστο 7 ημερών μετά την τελευταία δόση του σχήματος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Πριν από την απόψυξη και τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στο(στα) φιαλίδιο(-α) και στα συνοδευτικά έγγραφα. Ο συνολικός αριθμός των φιαλιδίων που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Casgevy χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση bolus μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η έγχυση του Casgevy πρέπει να ολοκληρώνεται το συντομότερο δυνατό και όχι περισσότερο από 20 λεπτά μετά την απόψυξη. Σε περίπτωση που παρέχονται περισσότερα από ένα φιαλίδια, **πρέπει να χορηγούνται όλα τα φιαλίδια**. Πρέπει να εγχέεται ο συνολικός όγκος κάθε φιαλιδίου.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Casgevy, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά τη χορήγηση του Casgevy

Μετά την έγχυση του Casgevy, πρέπει να ακολουθούνται οι πρότυπες διαδικασίες παρακολούθησης και διαχείρισης ασθενών μετά από μεταμόσχευση HSC, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των γενικών εξετάσεων αίματος και των αναγκών μετάγγισης.

Τα προϊόντα αίματος που απαιτούνται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έγχυση του Casgevy πρέπει να ακτινοβολούνται.

Ενδεχομένως να καταστεί απαραίτητη η επανέναρξη της θεραπείας χηλίων σιδήρου μετά την έγχυση του Casgevy. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μη μυελοκατασταλτικών χηλικών παραγόντων σιδήρου για τουλάχιστον 3 μήνες και η χρήση μυελοκατασταλτικών χηλικών παραγόντων σιδήρου για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φλεβοτομή αντί για χηλίωση σιδήρου, στις περιπτώσεις που κρίνεται κατάλληλη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις στα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να διατηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Casgevy προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Casgevy δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες των προϊόντων και στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Παρόλο που το Casgevy ελέγχεται για στειρότητα, μυκόπλασμα και ενδοτοξίνες, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το Casgevy πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να χορηγούν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Υπάρχει το ενδεχόμενο αντιδράσεων υπερευαισθησίας με το Casgevy, λόγω του Cas9 μεταξύ άλλων. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να προκύψουν λόγω του διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ή της δεξτράνης 40 που περιέχονται στο Casgevy. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από αυτή. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της έγχυσης και περίπου κάθε 30 λεπτά στο διάστημα από την έγχυση του πρώτου φιαλιδίου Casgevy μέχρι 2 ώρες μετά την έγχυση του τελευταίου φιαλιδίου Casgevy.

Δυνητική αποτυχία εμφύτευσης ουδετερόφιλων

Η αποτυχία εμφύτευσης ουδετερόφιλων είναι ένας δυνητικός κίνδυνος στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων, ορίζεται ως η μη επίτευξη εμφύτευσης ουδετερόφιλων μετά την έγχυση του Casgevy και καθιστά αναγκαία τη χρήση μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων διάσωσης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τους απόλυτους αριθμούς ουδετερόφιλων (ANC) και οι λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Σε περίπτωση αποτυχίας εμφύτευσης ουδετερόφιλων, πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς έγχυση CD34⁺ κυττάρων διάσωσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων

Έχουν παρατηρηθεί μεγαλύτεροι διάμεσοι χρόνοι εμφύτευσης αιμοπεταλίων με τη θεραπεία με το Casgevy συγκριτικά με την αλλογενή μεταμόσχευση HSC. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μέχρι να επιτευχθεί εμφύτευση αιμοπεταλίων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιμορραγία σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Πρέπει να πραγματοποιούνται συχνές μετρήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων μέχρι την επίτευξη εμφύτευσης αιμοπεταλίων και αποκατάστασης του αριθμού των αιμοπεταλίων. Πρέπει να προσδιορίζεται ο αριθμός των κυττάρων αίματος και να πραγματοποιούνται άλλες κατάλληλες εξετάσεις όταν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ενδεικτικά αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Κίνδυνος ανεπαρκούς κινητοποίησης/αφαίρεσης σε ασθενείς με SCD

Οι ασθενείς με SCD ενδέχεται να χρειάζονται περισσότερους κύκλους κινητοποίησης και αφαίρεσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με TDT και διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αποτυχίας επίτευξης επαρκούς κινητοποίησης/αφαίρεσης. Βλ. παράγραφο 4.2 για τον συνιστώμενο στόχο συνολικής συλλογής κυττάρων CD34⁺. Βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τον μέσο αριθμό κύκλων κινητοποίησης και αφαίρεσης και τα συνολικά ποσοστά διακοπής.

Ογκογένεση σχετιζόμενη με γονιδιακή επεξεργασία

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας ή λεμφώματος σε κλινικές μελέτες με το Casgevy. Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ογκογένεσης σχετιζόμενης με γονιδιακή επεξεργασία. Παρακολουθείτε τους ασθενείς τουλάχιστον ετησίως (συμπεριλαμβανομένων γενικών εξετάσεων αίματος) για 15 χρόνια μετά τη θεραπεία με το Casgevy. Εάν ανιχνευθεί μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας για να καθορίσετε τα κατάλληλα δείγματα για ανάλυση.

Ανοσογονικότητα

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανοσοδιαμεσολαβούμενες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες με το Casgevy. Δεν είναι γνωστό εάν τα προσχηματισμένα αντισώματα έναντι του Cas9, συμπεριλαμβανομένων αυτών μετά από πρόσφατη λοίμωξη από *Streptococcus pyogenes*, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανοσοδιαμεσολαβούμενες αντιδράσεις ή/και κάθαρση των κυττάρων με υπολειμματικό Cas9.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με το Casgevy δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως (με γενικές εξετάσεις αίματος, μεταξύ άλλων) σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε πρόγραμμα μακροπρόθεσμης παρακολούθησης για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Casgevy.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 5,3 mg έως 70 mg νατρίου σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,3 έως 4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αλληλεπίδραση φαρμάκων όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων. Το Casgevy δεν αναμένεται να αλληλεπιδράσει με την οικογένεια ενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P-450 ή τους μεταφορείς φαρμάκων.

Η χρήση υδροξουρίας/υδροξυκαρβαμίδης πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη της κινητοποίησης και της προετοιμασίας. Δεν υπάρχει εμπειρία χρήσης υδροξουρίας/υδροξυκαρβαμίδης μετά από έγχυση Casgevy.

Η χρήση βοξελοτόρης και κριζανλίζουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη της κινητοποίησης και της προετοιμασίας, καθώς το δυναμικό αλληλεπίδρασής τους με τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας δεν είναι γνωστό.

Η χρήση χηλικών παραγόντων σιδήρου πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας λόγω της πιθανότητας αλληλεπίδρασής τους με το φαρμακευτικό προϊόν προετοιμασίας. Ορισμένοι χηλικοί παράγοντες σιδήρου είναι μυελοκατασταλτικοί. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μη μυελοκατασταλτικών χηλικών παραγόντων σιδήρου για τουλάχιστον 3 μήνες και η χρήση μυελοκατασταλτικών χηλικών παραγόντων σιδήρου για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φλεβοτομή αντί για χηλίωση σιδήρου, στις περιπτώσεις που κρίνεται κατάλληλη.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Casgevy δεν έχει μελετηθεί. Προληπτικά, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη των σχημάτων προετοιμασίας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Casgevy και μέχρι την αιματολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να επιβεβαιώνεται ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη κάθε κύκλου κινητοποίησης και να επιβεβαιώνεται εκ νέου πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης ώστε να μπορεί να γίνει μία ακριβής σύσταση σχετικά με τη διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με το Casgevy. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης από την αρχή της κινητοποίησης έως τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη χορήγηση του σχήματος μυελοαφανιστικής προετοιμασίας. Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του exagamglogene autotemcel σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το exagamglogene autotemcel για να αξιολογηθεί εάν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Δεν είναι γνωστό εάν το exagamglogene autotemcel έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο. Το Casgevy δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω του κινδύνου που σχετίζεται με τη μυελοαφανιστική προετοιμασία. Η κύηση μετά την έγχυση του Casgevy θα πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό (βλ. κατευθυντήριες οδηγίες για την αντισύλληψη, παραπάνω).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το exagamglogene autotemcel απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν μεταφέρεται στο θηλάζον βρέφος. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας για οδηγίες σχετικά με τη χρήση τους κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λόγω των δυνητικών κινδύνων που σχετίζονται με τη μυελοαφανιστική προετοιμασία, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας.

Η απόφαση για θηλασμό μετά τη θεραπεία με το Casgevy θα πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί έναντι τυχόν πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων από το Casgevy ή από την υποκείμενη πάθηση της μητέρας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του exagamglogene autotemcel στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών σε μελέτες σε ζώα. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο υπογονιμότητας με τη μυελοαφανιστική προετοιμασία. Επομένως, συνιστάται να εξετάζονται οι επιλογές διατήρησης της γονιμότητας, όπως η κρυοσυντήρηση σπέρματος ή ωαρίων πριν από τη θεραπεία, εάν είναι εφικτό.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Casgevy δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Casgevy αξιολογήθηκε σε δύο ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτες (μελέτη 111 και μελέτη 121) και σε μία μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης (μελέτη 131), στις οποίες 97 έφηβοι και ενήλικες ασθενείς με TDT ή SCD έλαβαν θεραπεία με το Casgevy.

Πριν από τη θεραπεία με το Casgevy προηγήθηκε κινητοποίηση περιφερικού αίματος με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και πλεριξαφόρη στους ασθενείς με TDT και μόνο με πλεριξαφόρη στους ασθενείς με SCD, ακολουθούμενη από αφαίρεση και μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη.

Το προφίλ ασφάλειας ήταν γενικά σύμφωνο με το αναμενόμενο προφίλ ασφάλειας για τη μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη και τη μεταμόσχευση HSC μετά από κινητοποίηση και αφαίρεση.

Η διάμεση (ελάχ., μέγ.) διάρκεια παρακολούθησης μετά τη χορήγηση του Casgevy ήταν 22,8 (2,1, 51,1) μήνες για τους ασθενείς με TDT (N=54) και 17,5 (1,2, 46,2) μήνες για τους ασθενείς με SCD (N=43).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Casgevy εμφανίστηκαν σε 2 (3,7%) ασθενείς με TDT: 1 (1,9%) ασθενής με αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας και κεφαλαλγία και 1 (1,9%) ασθενής με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και θρομβοπενία. Κανένας ασθενής με SCD δεν εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Casgevy.

Μία απειλητική για τη ζωή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια παρεγκεφαλιδικής αιμορραγίας εκδηλώθηκε σε 1 (1,9%) ασθενή με TDT και αποδόθηκε στη μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη.

Ένας (2,3%) ασθενής με SCD κατέληξε από λοίμωξη COVID-19 και επακόλουθη αναπνευστική ανεπάρκεια. Το συμβάν δεν συσχετίστηκε με το Casgevy.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Στους Πίνακες 1, 2, 3 και 4 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση/αφαίρεση με G-CSF και περιζαφόρη, στην κινητοποίηση/αφαίρεση μόνο με περιζαφόρη, στη μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη και στο Casgevy, αντίστοιχα, τις οποίες έχουν εμφανίσει οι ασθενείς με TDT και SCD στις κλινικές μελέτες με το Casgevy.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση/αφαίρεση σε ασθενείς με TDT που έλαβαν G-CSF και περιζαφόρη (N=59)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Υποκαλιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Στοματοφαρυγγικό άλγος
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, υπαισθησία του στόματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος *	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Άλγος, πυρεξία

* Το μυοσκελετικό άλγος περιλάμβανε οσφυαλγία, άλγος στα οστά, μυοσκελετικό πόνο του θώρακα, αυχεναλγία, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, άλγος στα άκρα.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση/αφαίρεση σε ασθενείς με SCD που έλαβαν περιζαφόρη (N=58)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Υπερφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Οξύ θωρακικό σύνδρομο
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος *, ναυτία, έμετος	Διάρροια

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος [†]	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Άλγος, κόπωση

* Το κοιλιακό άλγος περιλάμβανε άλγος άνω κοιλιακής χώρας.

[†] Το μυοσκελετικό άλγος περιλάμβανε πόνο σε ράχη, οστικό άλγος, θωρακικό άλγος, αυχεναλγία, μη καρδιακό θωρακικό άλγος και άλγος σε άκρο.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη σε ασθενείς με TDT και SCD (N=97) *

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πνευμονία, σηψαιμία, σηψαιμία από <i>Klebsiella</i> , καντιντίαση του στόματος, μόλυνση των θυλακίων
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, λεμφοπενία [†] , λευκοπενία	Πανκυτταροπενία, δικτυοερυθροκυτταροπενία, σπληνομεγαλία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπομαγνησιαίμία, κατακράτηση υγρών, υποφωσφαταιμία	Υποαλβουμιναιμία, υπασβεστιαίμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Παρεγκεφαλιδική αιμορραγία, υδροκέφαλος, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, νευραλγία, δυσγευσία
Διαταραχές του οφθαλμού		Όραση θαμπή, ξηροφθαλμία
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση, έξαψη
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Επίσταξη, στοματοφαρυγγικό άλγος	Αναπνευστική ανεπάρκεια, σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας, υποξία, δύσπνοια, βήχας
Γαστρεντερικές διαταραχές	Βλεννογονίτιδα [‡] , ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος [§] , διάρροια, δυσκοιλιότητα, γαστρίτιδα	Κολίτιδα, δυσπεψία, αιμορραγία των ούλων, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, αιματέμεση, οισοφαγίτιδα, δυσφαγία, γαστρεντερική φλεγμονή, αιματοχεσία, εξέλκωση στόματος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ηπατομεγαλία, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διαταραχές μελάγχρωσης [#] , αποφολίδωση δέρματος, αλωπεκία, πετέχειες, ξηρό δέρμα, εξάνθημα ^{**}	Κνησμός, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικό άλγος ^{††}	Αρθραλγία
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος		Δυσουρία, αιματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αμηνόρροια, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου, αιδοιοκολπικός πόνος, δυσμηνόρροια, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, πρόωρη εμμηνόπαυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία, κόπωση	Άλγος
Διερευνήσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο	Αυξημένος διεθνής κανονικοποιημένος λόγος, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αυξημένο σωματικό βάρος
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, υποδόριο αιμάτωμα, εκδορά του δέρματος, σχίσσιμο δέρματος

* Η συχνότητα βασίζεται στην υψηλότερη περίπτωση από τη μελέτη 111 σε ασθενείς με TDT ή από τη μελέτη 121 σε ασθενείς με SCD.

[†] Η λεμφοπενία περιλάμβανε μειωμένα επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

[‡] Η βλεννογονίτιδα περιλάμβανε φλεγμονή του πρωκτού, φλεγμονή βλεννογόνου, φλεγμονή του φάρυγγα και στοματίτιδα.

[§] Το κοιλιακό άλγος περιλάμβανε κοιλιακή δυσφορία, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή ευαισθησία και επιγαστρική δυσφορία.

[#] Η διαταραχή μελάγχρωσης περιλάμβανε χρώση ονύχων, υπέρχρωση του δέρματος και υπόχρωση του δέρματος.

^{**} Το εξάνθημα περιλάμβανε δερματίτιδα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και βλατιδώδες εξάνθημα.

^{††} Το μυοσκελετικό άλγος περιλάμβανε οσφυαλγία, άλγος στα οστά, θωρακικό άλγος και άλγος στα άκρα.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο Casgevy σε ασθενείς με TDT και SCD (N=97) *

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία ^{†,‡}	Θρομβοπενία [†] , ουδετεροπενία [†] , αναιμία [†] , λευκοπενία [†]
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος		Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Υπασβεσταιμία [†]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία [†] , παραισθησία
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία [†]
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας [†] , επίσταξη [†]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα ^{†,§} , πετέχειες [†]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Ρίγη †, πυρεξία †
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος †, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση #

* Η συχνότητα βασίζεται στην υψηλότερη επίπτωση από τη μελέτη 111 σε ασθενείς με TDT ή από τη μελέτη 121 σε ασθενείς με SCD.

† Τουλάχιστον ένα συμβάν αποδόθηκε επίσης στη μυελοαφανιστική προετοιμασία με βουσουλφάνη.

‡ Η λεμφοπενία περιλάμβανε μειωμένα επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

§ Το εξάνθημα περιλάμβανε δερματίτιδα.

Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις περιλάμβαναν ρίγη, φλεβοκομβική ταχυκαρδία και ταχυκαρδία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Εμφύτευση αιμοπεταλίων

Η εμφύτευση αιμοπεταλίων ορίστηκε ως 3 διαδοχικές τιμές του αριθμού των αιμοπεταλίων $\geq 20 \times 10^9/L$ σε ασθενείς με TDT και 3 διαδοχικές τιμές του αριθμού των αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/L$ σε ασθενείς με SCD, που ελήφθησαν σε 3 διαφορετικές ημέρες μετά την έγχυση του Casgevy χωρίς τη χορήγηση μεταγίσεων αιμοπεταλίων για 7 ημέρες. Όλοι οι ασθενείς πέτυχαν εμφύτευση αιμοπεταλίων.

Στη μελέτη 111, ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων σε ασθενείς με TDT ήταν 44 (20, 200) ημέρες (n=53), με έναν μόνο ασθενή να επιτυγχάνει εμφύτευση αιμοπεταλίων μετά το χρονικό σημείο της ενδιάμεσης ανάλυσης. Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων ήταν 45 (20, 199) ημέρες σε έφηβους ασθενείς και 40 (24, 200) ημέρες σε ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς χωρίς σπλήνα είχαν συντομότερο διάμεσο χρόνο έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων συγκριτικά με τους ασθενείς με άθικτο σπλήνα. Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων ήταν 34,5 (20, 78) ημέρες σε ασθενείς χωρίς σπλήνα και 46 (27, 200) ημέρες σε ασθενείς με άθικτο σπλήνα.

Στη μελέτη 121, ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων για τους ασθενείς με SCD ήταν 35 (23, 126) ημέρες (n=43). Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων ήταν 44,5 (23, 81) ημέρες σε έφηβους ασθενείς και 32 (23, 126) ημέρες σε ενήλικες ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των αιμορραγικών συμβάντων και του χρόνου έως την εμφύτευση αιμοπεταλίων μετά τη θεραπεία με Casgevy.

Εμφύτευση ουδετερόφιλων

Η εμφύτευση ουδετερόφιλων ορίστηκε ως 3 διαδοχικές τιμές απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 500 κύτταρα/ μL σε 3 διαφορετικές ημέρες μετά την έγχυση του Casgevy, χωρίς τη χρήση των μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων διάσωσης. Όλοι οι ασθενείς πέτυχαν εμφύτευση ουδετερόφιλων και κανένας ασθενής δεν έλαβε CD34⁺ κύτταρα διάσωσης.

Στη μελέτη 111, ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση ουδετερόφιλων σε ασθενείς με TDT ήταν 29 (12, 56) ημέρες (n=54). Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση ουδετερόφιλων ήταν 31 (19, 56) ημέρες σε έφηβους ασθενείς και 29 (12, 40) ημέρες σε ενήλικες ασθενείς.

Στη μελέτη 121, ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση ουδετερόφιλων σε ασθενείς με SCD ήταν 27 (15, 40) ημέρες (n=43). Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την εμφύτευση ουδετερόφιλων ήταν 28 (24, 40) ημέρες σε έφηβους ασθενείς και 26 (15, 38) ημέρες σε ενήλικες ασθενείς.

Δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων και του χρόνου έως την εμφύτευση ουδετερόφιλων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Casgevy αξιολογήθηκε σε 31 έφηβους ασθενείς ηλικίας από 12 ετών έως κάτω των 18 ετών με TDT ή SCD. Η διάμεση (ελάχ., μέγ.) ηλικία των έφηβων ασθενών με TDT ήταν τα 14 (12, 17) έτη, ενώ για τους ασθενείς με SCD ήταν τα 15 (12, 17) έτη. Η διάμεση (ελάχ., μέγ.) διάρκεια παρακολούθησης ήταν 19,6 (2,1, 26,6) μήνες για τους έφηβους ασθενείς με TDT και 14,7 (2,5, 18,7) μήνες για τους έφηβους ασθενείς με SCD. Το προφίλ ασφάλειας ήταν γενικά σταθερό μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων ασθενών. Οι χρόνοι εμφύτευσης ήταν παρόμοιοι στους έφηβους και τους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν εφαρμόζεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, άλλοι αιματολογικοί παράγοντες, κωδικός ATC: B06AX05

Μηχανισμός δράσης

Το Casgevy είναι μία κυτταρική θεραπεία που αποτελείται από αυτόλογα CD34⁺ HSPC κύτταρα *ex vivo* επεξεργασμένα με την τεχνολογία CRISPR/Cas9. Το εξαιρετικά εξειδικευμένο RNA-οδηγός επιτρέπει στην τεχνολογία CRISPR/Cas9 να πραγματοποιήσει μία ακριβή διάσπαση δίκλωνου DNA στην κρίσιμη θέση δέσμευσης μεταγραφικού παράγοντα (GATA1) στην περιοχή ερυθροειδικού ενισχυτή του γονιδίου *BCL11A*. Ως αποτέλεσμα της επεξεργασίας, διαταράσσεται με μη αναστρέψιμο τρόπο η δέσμευση του GATA1 και μειώνεται η έκφραση του BCL11A. Η μειωμένη έκφραση του BCL11A οδηγεί σε μία αύξηση της έκφρασης της γ-σφαιρίνης και της παραγωγής πρωτεΐνης εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) στα ερυθροειδή κύτταρα, αντιμετωπίζοντας έτσι την απουσία σφαιρίνης στην εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) και τη μη φυσιολογική σφαιρίνη στη δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD), που αποτελούν τις υποκείμενες αιτίες νόσου. Στους ασθενείς με TDT, η παραγωγή γ-σφαιρίνης αναμένεται να διορθώσει την ανισορροπία μεταξύ α-σφαιρίνης και μη α-σφαιρίνης, μειώνοντας έτσι την αναποτελεσματική ερυθροποίηση και την αιμόλυση και αυξάνοντας τα επίπεδα ολικής αιμοσφαιρίνης. Στους ασθενείς με σοβαρή SCD, η έκφραση HbF αναμένεται να μειώσει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση HbS, αποτρέποντας τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Casgevy αξιολογήθηκε σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) ή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) σε δύο ανοικτής επισημάνσης,

μονού σκέλους μελέτες (μελέτη 111 και μελέτη 121) και σε μία μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης (μελέτη 131).

Εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία

Η μελέτη 111 είναι μία ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Casgevy σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία. Μετά την ολοκλήρωση 24 μηνών παρακολούθησης στη μελέτη 111, οι ασθενείς προσκλήθηκαν να εγγραφούν στη μελέτη 131, μία εν εξέλιξη μακροπρόθεσμη μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη εάν είχαν ιστορικό ανάγκης μετάγγισης τουλάχιστον 100 mL/kg/έτος ή 10 μονάδων/έτος RBC κατά το διάστημα των 2 ετών πριν από την εγγραφή. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν βαθμολογία απόδοσης Lansky ή Karnofsky $\geq 80\%$.

Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εάν υπήρχε για αυτούς διαθέσιμος συγγενής δότης HSC με συμβατό HLA. Οι ασθενείς με σοβαρά αυξημένα επίπεδα σιδήρου στην καρδιά [δηλ. ασθενείς με καρδιακό T2* χαμηλότερο από 10 msec βάσει απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI)] ή προχωρημένη ηπατοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Πραγματοποιήθηκε MRI ήπατος σε όλους τους ασθενείς. Οι ασθενείς με αποτελέσματα MRI που υποδείκνυαν επίπεδα ηπατικού σιδήρου ≥ 15 mg/g υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος για περαιτέρω αξιολόγηση. Οι ασθενείς με βιοψία ήπατος που υποδείκνυε γεφυρωτική ίνωση ή κίρρωση αποκλείστηκαν.

Από τους 59 ασθενείς που ξεκίνησαν την κινητοποίηση στη μελέτη 111, 3 ασθενείς (5,1%) διέκοψαν τη συμμετοχή πριν την έγχυση του Casgevy, όλοι λόγω ανάκλησης της συναίνεσης.

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 για (1) όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη 111 και (2) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 111.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά αναφοράς για τη μελέτη 111

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς (N=59) §	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση [†] (N=54)
Ηλικία, n (%)		
Ενήλικες (≥ 18 και ≤ 35 ετών)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Έφηβοι (≥ 12 και < 18 ετών)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Όλες οι ηλικίες (≥ 12 και ≤ 35 ετών)		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	19 (12, 35)	20 (12, 35)
Φύλο, n (%)		
Γυναίκα	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Ανδρας	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Φυλή, n (%)		
Ασιάτες	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Λευκοί	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Πολυφυλετικοί	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Άλλοι	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Δεν καταγράφηκε	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Γονότυπος, n (%)		
β^0 /τύπου β^0 ‡	38 (64,4%)	33 (61,1%)
μη β^0 /τύπου β^0 †	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Ετησιοποιημένος όγκος μετάγγισης RBC αναφοράς (mL/kg)		
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	211,2 (48,3, 330,9)	205,7 (48,3, 330,9)

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς (N=59) [§]	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση [†] (N=54)
Ετησιοποιημένα επεισόδια μετάγγισης RBC αναφοράς Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	16,5 (5,0, 34,5)	16,5 (5,0, 34,5)
Αθικτος σπλήνας, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου αναφοράς (mg/g) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	3,5 (1,2, 14,8)	3,5 (1,2, 14,0)
Καρδιακός σίδηρος T2* αναφοράς (msec) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	34,1 (12,4, 61,1)	34,4 (12,4, 61,1)
Φερριτίνη ορού αναφοράς (pmol/L) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	3100,9 (584,2, 10837,3)	3115,5 (584,2, 10837,3)

[§] Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών που υπέγραψαν το έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

[†] Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023 με 54 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Casgevy και 2 ασθενείς σε αναμονή για την έγχυση του Casgevy.

[‡] Χαμηλή έως καθόλου παραγωγή ενδογενούς β-σφαιρίνης (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ και $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Κινητοποίηση και αφαίρεση

Για τη διατήρηση της συγκέντρωσης ολικής Hb ≥ 11 g/dL, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταγγίσεις RBC πριν από την κινητοποίηση και την αφαίρεση και συνέχισαν να λαμβάνουν μεταγγίσεις μέχρι την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Για την κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων για αφαίρεση, χορηγήθηκε στους ασθενείς της μελέτης 111 παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF). Στους ασθενείς με σπλήνα χορηγούνταν μία προγραμματισμένη δόση 5 mcg/kg G-CSF περίπου κάθε 12 ώρες μέσω ενδοφλέβιας ή υποδόριας ένεσης για 5 έως 6 ημέρες. Στους ασθενείς με σπληνεκτομή χορηγούνταν μία προγραμματισμένη δόση 5 mcg/kg G-CSF μία φορά ημερησίως για 5 έως 6 ημέρες. Η δόση αυξανόταν κάθε 12 ώρες στους ασθενείς με σπληνεκτομή, εάν δεν υπήρχε αύξηση στα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ή στους αριθμούς CD34⁺ κυττάρων περιφερικού αίματος. Έπειτα από 4 ημέρες χορήγησης G-CSF, όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλεριξαφόρη σε μία προγραμματισμένη δόση 0,24 mg/kg, η οποία χορηγούνταν μέσω υποδόριας ένεσης περίπου 4 έως 6 ώρες πριν από κάθε προγραμματισμένη αφαίρεση. Πραγματοποιήθηκε αφαίρεση για έως και 3 διαδοχικές ημέρες για την επίτευξη της στοχευόμενης συλλογής κυττάρων για την παρασκευή και για την εξασφάλιση μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων διάσωσης. Ο μέσος (SD) και ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) αριθμός κύκλων κινητοποίησης και αφαίρεσης που απαιτούνταν για την παρασκευή του Casgevy και για τη συλλογή CD34⁺ κυττάρων διάσωσης ήταν 1,3 (0,7) και 1 (1, 4), αντίστοιχα.

Προθεραπευτική προετοιμασία

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλήρες σχήμα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας με βουσουλφάνη πριν από τη θεραπεία με το Casgevy. Η βουσουλφάνη χορηγήθηκε για 4 διαδοχικές ημέρες ενδοφλεβίως μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε μία προγραμματισμένη αρχική δόση 3,2 mg/kg/ημέρα μία φορά ημερησίως ή 0,8 mg/kg κάθε 6 ώρες. Τα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με σειριακή δειγματοληψία αίματος και η δόση προσαρμόστηκε ώστε να διατηρηθεί η έκθεση στο στοχευόμενο εύρος. Για τη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως, η στοχευόμενη αθροιστική έκθεση στη βουσουλφάνη τεσσάρων ημερών ήταν 82 mg*h/L (εύρος 74 έως 90 mg*h/L), που αντιστοιχεί σε AUC_{0-24h} 5000 μM*min (εύρος: 4500 έως 5500 μM*min). Για τη χορήγηση δόσης κάθε 6 ώρες, η στοχευόμενη αθροιστική έκθεση στη βουσουλφάνη τεσσάρων ημερών ήταν 74 mg*h/L (εύρος 59 έως 89 mg*h/L), που αντιστοιχεί σε AUC_{0-6h} 1125 μM*min (εύρος: 900 έως 1350 μM*min).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις με άλλους παράγοντες εκτός της φαινυτοΐνης πριν από την έναρξη της προετοιμασίας με βουσουλφάνη. Η φαινυτοΐνη δεν

χρησιμοποιήθηκε ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις λόγω της επαγωγής του κυτοχρώματος P450 που προκαλεί και της επακόλουθης αυξημένης κάθαρσης βουσουλφάνης.

Χορηγήθηκε προφυλακτική αγωγή για φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσο (VOD)/σύνδρομο ηπατικής απόφραξης των κολποειδών, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Χορήγηση του Casgevy

Το Casgevy χορηγήθηκε στους ασθενείς σε διάμεση (ελάχ. μέγ.) δόση $8,0 (3,0, 19,7) \times 10^6$ CD34⁺ κύτταρα/kg ως ενδοφλέβια έγχυση. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν αντισταμινικό και αντιπυρετικό πριν από την έγχυση του Casgevy.

Μετά τη χορήγηση του Casgevy

Δεν συνιστάται η χορήγηση G-CSF εντός των πρώτων 21 ημερών μετά την έγχυση του Casgevy. Εφόσον το Casgevy αποτελεί αυτόλογη θεραπεία, δεν απαιτούνταν ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μετά την αρχική μυελοαφανιστική προετοιμασία.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας – β-θαλασσαιμία

Πραγματοποιήθηκε μία ενδιάμεση ανάλυση (IA) με 42 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Casgevy και οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για την κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας. Ως ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES) ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς που είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Κατά το χρονικό σημείο της ενδιάμεσης ανάλυσης, είχαν εγγραφεί 59 ασθενείς και το Casgevy είχε χορηγηθεί σε 54 ασθενείς. Η διάμεση (ελάχ., μέγ.) συνολική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 22,8 (2,1, 51,1) μήνες από το χρονικό σημείο της έγχυσης του Casgevy.

Η αποτελεσματικότητα του Casgevy εκτιμήθηκε με βάση την αξιολόγηση ασθενών με τουλάχιστον 16 μήνες παρακολούθησης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν ανεξαρτητοποίηση από τη μετάγγιση για 12 διαδοχικούς μήνες (T12), που ορίζεται ως διατήρηση σταθμισμένης μέσης τιμής Hb ≥ 9 g/dL χωρίς μεταγίσεις RBC για τουλάχιστον 12 διαδοχικούς μήνες σε οποιαδήποτε στιγμή εντός των πρώτων 24 μηνών μετά την έγχυση του Casgevy στη μελέτη 111, όπως αξιολογείται αρχής γενομένης 60 ημέρες μετά την τελευταία μετάγγιση RBC που χορηγείται για υποστήριξη μετά τη μεταμόσχευση ή για διαχείριση της TDT.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στον Πίνακα 7. Ο Πίνακας 6 δείχνει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για (1) όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη 111 και (2) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 111. Ο Πίνακας 7 δείχνει τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 111.

Πίνακας 6: Κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με TDT

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς * (N=45) †	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση * (N=42) ‡
Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν T12 § n (%) (95% CI)	39 (86,7%) (73,2%, 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%, 98,5%)

* Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023.

† Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών που υπέγραψαν το έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση και δεν περιλαμβάνει ασθενείς που περίμεναν να λάβουν το Casgevy κατά το χρονικό σημείο της ενδιάμεσης ανάλυσης ή ασθενείς που δεν ήταν ακόμη αξιολογήσιμοι για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

‡ Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ασθενών στην ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES), μία υποομάδα της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS). Ως PES ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy και είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για λιγότερο από 16 μήνες λόγω θανάτου ή διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με το Casgevy ή που έλαβαν συνεχείς μεταγίσεις RBC για περισσότερους από 12 μήνες μετά τη χορήγηση του Casgevy συμπεριλήφθηκαν επίσης σε αυτήν την ομάδα.

§ Ως TI12 ορίζεται η διατήρηση σταθμισμένης μέσης τιμής Hb ≥ 9 g/dL χωρίς μεταγγίσεις RBC για τουλάχιστον 12 διαδοχικούς μήνες σε οποιαδήποτε στιγμή μετά την έγχυση του Casgevy. Η αξιολόγηση της TI12 ξεκινά 60 ημέρες μετά την τελευταία μετάγγιση RBC που χορηγείται για υποστήριξη μετά τη μεταμόσχευση ή για διαχείριση της TDT.

Πίνακας 7: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με TDT

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση * (N=42) †
Διάρκεια περιόδου ανεξαρτητοποίησης από μετάγγιση σε ασθενείς που έχουν επιτύχει TI12 (μήνες)	
n	39
Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	22,3 (13,5, 48,1)
Ολική Hb (g/dL)	
τον Μήνα 6	
n	42
Μέση (SD)	12,1 (2,0)
τον Μήνα 24	
n	23
Μέση (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dL)	
τον Μήνα 6	
n	42
Μέση (SD)	10,8 (2,8)
τον Μήνα 24	
n	23
Μέση (SD)	11,5 (2,7)

* Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023.

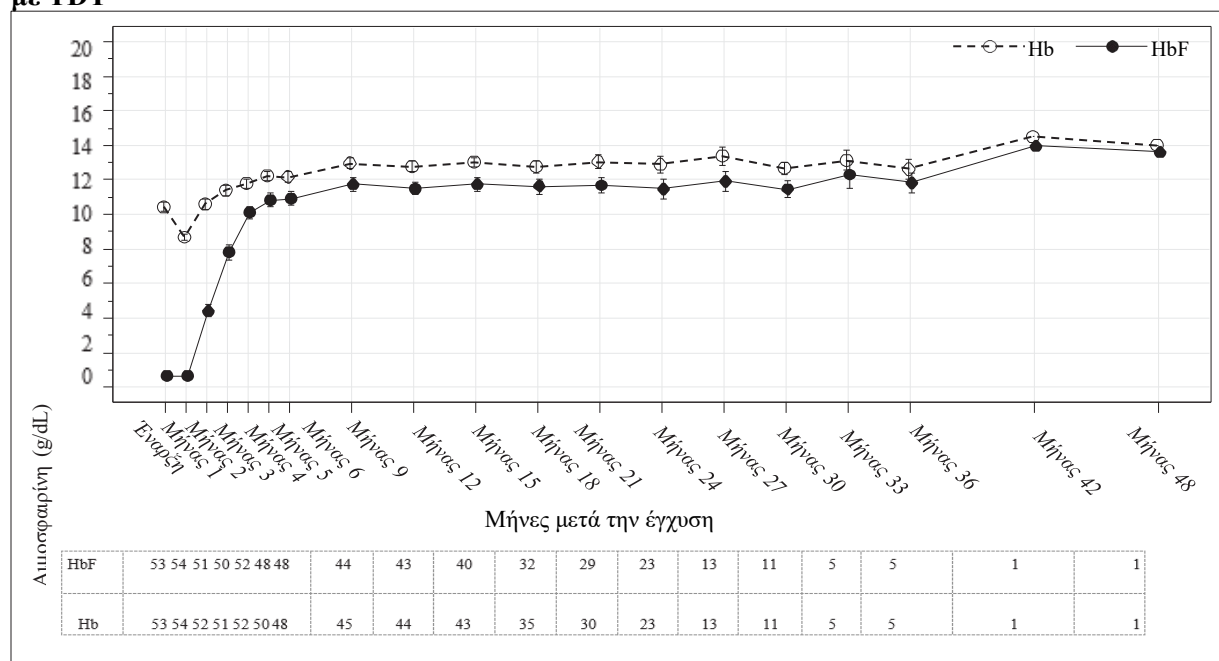
† Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ασθενών στην ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES), μία υποομάδα της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS). Ως PES ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy και είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για λιγότερο από 16 μήνες λόγω θανάτου ή διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με το Casgevy ή που έλαβαν συνεχείς μεταγγίσεις RBC για περισσότερους από 12 μήνες μετά τη χορήγηση του Casgevy συμπεριλήφθηκαν επίσης σε αυτήν την ομάδα.

SD: Τυπική απόκλιση

Όλοι οι ασθενείς που πέτυχαν TI12 παρέμειναν ανεξάρτητοι από τη μετάγγιση, με διάμεση (ελάχ., μέγ.) διάρκεια διατήρησης της ανεξαρτητοποίησης από τη μετάγγιση 22,3 (13,5, 48,1) μήνες και φυσιολογικά, σταθμισμένα μέσα επίπεδα ολικής Hb [μέση τιμή (SD) 13,2 (1,4) g/dL]. Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) χρόνος έως την τελευταία μετάγγιση RBC για τους ασθενείς που πέτυχαν TI12 ήταν 28 (11, 91) ημέρες έπειτα από την έγχυση του Casgevy. Τρεις ασθενείς δεν πέτυχαν TI12. Αυτοί οι ασθενείς είχαν μειώσεις στη συχνότητα των μεταγγίσεων RBC συναρτήσει του χρόνου και μετά σταμάτησαν να λαμβάνουν μεταγγίσεις, μεταξύ 12,2 και 21,6 μηνών μετά την έγχυση του Casgevy, σε συνάφεια με μια συνολικά βραδύτερη αιμοποιητική αποκατάσταση.

Τα επίπεδα ολικής Hb (g/dL) και HbF (g/dL) συναρτήσει του χρόνου παρέχονται στην Εικόνα 1 για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Casgevy για τη θεραπεία της β-θαλασσαιμίας.

Εικόνα 1: Μέσα επίπεδα ολικής Hb (g/dL) και HbF (g/dL) συναρτήσει του χρόνου σε ασθενείς με TDT



Οι μέσες τιμές επισημαίνονται στη γραμμή, οι μέσες τιμές + Τυπικό σφάλμα (SE) και οι μέσες τιμές -SE επισημαίνονται ως γραμμές σε κάθε επίσκεψη. Οι αριθμοί των ασθενών με διαθέσιμες τιμές στις αντίστοιχες επισκέψεις φαίνονται κάτω από την εικόνα.

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα μέσα επίπεδα (SD) ολικής Hb και HbF ήδη από τον μήνα 3 μετά την έγχυση του Casgevy, τα οποία συνέχισαν να αυξάνονται σε 12,2 (2,0) g/dL και 10,9 (2,7) g/dL, αντίστοιχα, τον μήνα 6. Από τον μήνα 6 και ύστερα, τα επίπεδα ολικής Hb και HbF διατηρήθηκαν, με την HbF να αποτελεί $\geq 88\%$ της ολικής Hb.

Όλοι οι ασθενείς που πέτυχαν TI12 στη μελέτη 111 (n=39) είχαν φυσιολογικά (28/39 ασθενείς, 71,8%) ή σχεδόν φυσιολογικά (11/39 ασθενείς, 28,2%) σταθμισμένα μέσα επίπεδα ολικής Hb. Οι ασθενείς με σχεδόν φυσιολογικά σταθμισμένα μέσα επίπεδα ολικής Hb περιλάμβαναν 6 άνδρες και 5 γυναίκες με σταθμισμένα μέσα επίπεδα ολικής Hb εντός του εύρους <0,1 έως 0,7 g/dL και εντός του εύρους <0,4 έως 1,4 g/dL του εξαρτώμενου από την ηλικία και το φύλο ορίου αναφοράς του ΠΟΥ, αντίστοιχα.

Οι αναλύσεις υποομάδων για την αξιολόγηση των επιδράσεων στα σχετιζόμενα με τη μετάγγιση καταληκτικά σημεία και αιματολογικές παραμέτρους στις υποομάδες ηλικίας, φύλου, φυλής ή γονότυπου δεν υπέδειξαν διαφορές λόγω αυτών των παραγόντων.

Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η μελέτη 121 είναι μία ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη που βρίσκεται σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Casgevy σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς με σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο. Μετά την ολοκλήρωση 24 μηνών παρακολούθησης στη μελέτη 121, οι ασθενείς προσκλήθηκαν να εγγραφούν στη μελέτη 131, μία εν εξέλιξη μακροπρόθεσμη μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για τη μελέτη εάν είχαν ιστορικό τουλάχιστον 2 σοβαρών συμβάντων αγγειο-αποφρακτικής κρίσης (VOC) ανά έτος κατά το διάστημα των 2 ετών πριν από τη διαλογή, που ορίστηκαν ως εξής:

- Οξύ επεισόδιο άλγους που καθιστά απαραίτητη την επίσκεψη σε ιατρική μονάδα και τη χορήγηση παυσίπονων [οπιοειδή ή ενδοφλέβια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)] ή μεταγγίσεων RBC
- Οξύ θωρακικό σύνδρομο
- Πριαπισμός που διαρκεί >2 ώρες και χρήζει επίσκεψης σε ιατρική μονάδα

- Απόλυμα του σπλήνα

Οι ασθενείς με γονότυπους Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} και Hb^{S/β⁺} ήταν επιλέξιμοι για ένταξη. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν βαθμολογία απόδοσης Lansky ή Karnofsky $\geq 80\%$.

Οι ασθενείς αποκλείονταν από τη μελέτη εάν υπήρχε για αυτούς διαθέσιμος συγγενής δότης HSC με συμβατό HLA. Οι ασθενείς αποκλείονταν εάν είχαν προχωρημένη ηπατοπάθεια, ιστορικό μη θεραπευμένης νόσου Μογαμογα ή παρουσία νόσου Μογαμογα που, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο αιμορραγίας. Οι ασθενείς ηλικίας 12 έως 16 ετών έπρεπε να έχουν φυσιολογικό διακρανιακό doppler (TCD) και οι ασθενείς ηλικίας 12 έως 18 ετών αποκλείονταν εάν είχαν ιστορικό TCD στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και την έσω καρωτιδική αρτηρία.

Από τους 58 ασθενείς που ξεκίνησαν την κινητοποίηση στη μελέτη 121, 11 ασθενείς (19,0%) διέκοψαν τη συμμετοχή μετά την έναρξη της κινητοποίησης και της αφαίρεσης και πριν τη χορήγηση του Casgevy. Έξι ασθενείς (10,3%) δεν πέτυχαν την ελάχιστη δόση. Πέντε ασθενείς (8,6%) διέκοψαν τη συμμετοχή λόγω μη συμμόρφωσης, ανάκλησης της συναίνεσης ή μη εκπλήρωσης, πλέον, των προϋποθέσεων επιλεξιμότητας.

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αναφοράς παρουσιάζονται στον Πίνακα 8, παρακάτω, για (1) όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη 121 και (2) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 121.

Πίνακας 8: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά αναφοράς για τη μελέτη 121

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς (N=63) *	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση (N=43) †
Ηλικία (έτη), n (%)		
Ενήλικες (≥ 18 και ≤ 35 ετών)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Έφηβοι (≥ 12 και < 18 ετών)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Όλες οι ηλικίες (≥ 12 και ≤ 35 ετών) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	21 (12, 35)	20 (12, 34)
Φύλο, n (%)		
Άνδρας	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Γυναίκα	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Φυλή, n (%)		
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Λευκοί	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Άλλοι	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Γονότυπος, 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%)
Ετησιοποιημένο ποσοστό σοβαρών VOCs κατά το διάστημα των 2 ετών πριν από την εγγραφή (συμβάντα/έτος) Διάμεσο (ελάχ., μέγ.)	3,5 (2,0, 19,0)	3,5 (2,0, 18,5)
Ετησιοποιημένο ποσοστό νοσηλειών λόγω σοβαρών VOCs κατά το διάστημα των 2 ετών πριν από την εγγραφή (συμβάντα/έτος) Διάμεσο (ελάχ., μέγ.)	2,5 (0,0, 11,0)	2,5 (0,5, 9,5)

Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά νόσου	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς (N=63) *	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση (N=43) †
Ετησιοποιημένη διάρκεια νοσηλειών λόγω σοβαρών VOCs κατά το διάστημα των 2 ετών πριν την εγγραφή (ημέρες/έτος) Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	15,5 (0,0, 136,5)	13,5 (2,0, 136,5)
Ετησιοποιημένος αριθμός μονάδων RBC που μεταγγίστηκαν για σχετιζόμενες με την SCD ενδείξεις κατά το διάστημα των 2 ετών πριν από την εγγραφή (μονάδες/έτος) Διάμεσος (ελάχ., μέγ.)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0, 86,1)

* Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών που υπέγραψαν το έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση.

† Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023 με 43 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Casgevy και 4 ασθενείς σε αναμονή για την έγχυση του Casgevy.

‡ Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με άλλους γονότυπους.

Κινητοποίηση και αφαίρεση

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανταλλαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων ή απλές μεταγγίσεις για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την προγραμματισμένη έναρξη της κινητοποίησης και συνέχισαν να υποβάλλονται σε μεταγγίσεις ή ανταλλαγή ερυθρών αιμοσφαιρίων μέχρι την έναρξη της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας. Τα επίπεδα HbS διατηρήθηκαν <30% της ολικής Hb, ενώ η συγκέντρωση ολικής Hb διατηρήθηκε σε επίπεδα ≤ 11 g/dL.

Για την κινητοποίηση των αρχέγονων κυττάρων για αφαίρεση, οι ασθενείς της μελέτης 121 λάμβαναν περιζαφόρη σε μία προγραμματισμένη δόση 0,24 mg/kg μέσω υποδόριας ένεσης περίπου 2 έως 3 ώρες πριν από κάθε προγραμματισμένη αφαίρεση. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αφαίρεση για έως και 3 διαδοχικές ημέρες για την επίτευξη της στοχευόμενης συλλογής κυττάρων για την παρασκευή και για την εξασφάλιση μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων διάσωσης. Ο διάμεσος (ελάχ., μέγ.) και ο μέσος (SD) αριθμός κύκλων κινητοποίησης και αφαίρεσης που απαιτούνταν για την παρασκευή του Casgevy και για τη συλλογή CD34⁺ κυττάρων διάσωσης ήταν 2 (1, 6) και 2,21 (1,30), αντίστοιχα.

Προθεραπευτική προετοιμασία

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πλήρες σχήμα μυελοαφανιστικής προετοιμασίας με βουσουλφάνη πριν από τη λήψη του Casgevy. Η βουσουλφάνη χορηγήθηκε για 4 διαδοχικές ημέρες ενδοφλεβίως μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε μία προγραμματισμένη αρχική δόση 3,2 mg/kg/ημέρα μία φορά ημερησίως ή 0,8 mg/kg κάθε 6 ώρες. Τα επίπεδα βουσουλφάνης στο πλάσμα μετρήθηκαν με σειριακή δειγματοληψία αίματος και η δόση προσαρμόστηκε ώστε να διατηρηθεί η έκθεση στο στοχευόμενο εύρος. Για τη χορήγηση δόσης μία φορά ημερησίως, η στοχευόμενη αθροιστική έκθεση στη βουσουλφάνη τεσσάρων ημερών ήταν 82 mg*h/L (εύρος 74 έως 90 mg*h/L), που αντιστοιχεί σε AUC_{0-24h} 5000 μM*min (εύρος: 4500 έως 5500 μM*min). Για τη χορήγηση δόσης κάθε 6 ώρες, η στοχευόμενη αθροιστική έκθεση στη βουσουλφάνη τεσσάρων ημερών ήταν 74 mg*h/L (εύρος 59 έως 89 mg*h/L), που αντιστοιχεί σε AUC_{0-6h} 1125 μM*min (εύρος 900 έως 1350 μM*min).

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις με άλλους παράγοντες εκτός της φαινυτοΐνης πριν από την έναρξη της προετοιμασίας με βουσουλφάνη. Η φαινυτοΐνη δεν χρησιμοποιήθηκε ως προφυλακτική αγωγή για τις κρίσεις λόγω της επαγωγής του κυτοχρώματος P-450 που προκαλεί και της επακόλουθης αυξημένης κάθαρσης βουσουλφάνης.

Χορηγήθηκε προφυλακτική αγωγή για φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσο (VOD)/σύνδρομο ηπατικής απόφραξης των κολποειδών, σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες και τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Χορήγηση του Casgevy

Το Casgevy χορηγήθηκε στους ασθενείς σε διάμεση (ελάχ. μέγ.) δόση 4,0 (2,9 έως 14,4) × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg ως ενδοφλέβια έγχυση. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν αντισταμινικό και αντιπυρετικό πριν από την έγχυση του Casgevy.

Μετά τη χορήγηση του Casgevy

Δεν συνιστάται η χορήγηση G-CSF εντός των πρώτων 21 ημερών μετά την έγχυση του Casgevy. Εφόσον το Casgevy αποτελεί αυτόλογη θεραπεία, δεν απαιτούνταν ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες μετά την αρχική μυελοαφανιστική προετοιμασία.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας – δρεπανοκυτταρική νόσος

Πραγματοποιήθηκε μία ενδιάμεση ανάλυση με 29 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Casgevy και οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για την κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας. Ως ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES) ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς που είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Κατά το χρονικό σημείο της ενδιάμεσης ανάλυσης, είχαν εγγραφεί 63 ασθενείς και το Casgevy είχε χορηγηθεί σε 43 ασθενείς. Η διάμεση (ελάχ., μέγ.) συνολική διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 17,5 (1,2, 46,2) μήνες από το χρονικό σημείο της έγχυσης του Casgevy.

Η αποτελεσματικότητα του Casgevy βασίστηκε στην αξιολόγηση ασθενών με τουλάχιστον 16 μήνες παρακολούθησης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που δεν εκδήλωσαν καμία σοβαρή VOC για τουλάχιστον 12 διαδοχικούς μήνες σε οποιαδήποτε στιγμή εντός των πρώτων 24 μηνών μετά την έγχυση του Casgevy στη μελέτη 121 (VF12, πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας). Για αυτό το καταληκτικό σημείο, ως σοβαρή VOC ορίστηκε (α) ένα οξύ επεισόδιο άλγους που καθιστά απαραίτητη την επίσκεψη σε ιατρική μονάδα και τη χορήγηση παυσίπονων [οποιοιδήποτε ενδοφλέβια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ)] ή μεταγγίσεων RBC, (β) το οξύ θωρακικό σύνδρομο, (γ) ο πριαπισμός που διαρκεί >2 ώρες και χρήζει επίσκεψης σε ιατρική μονάδα ή (δ) το απόλυμα του σπλήνα. Αξιολογήθηκε επίσης το ποσοστό των ασθενών που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία λόγω σοβαρών VOCs για τουλάχιστον 12 διαδοχικούς μήνες (HF12, βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο). Η αξιολόγηση των VF12 και HF12 ξεκίνησε 60 ημέρες μετά την τελευταία μετάγγιση RBC που χορηγήθηκε για υποστήριξη μετά τη μεταμόσχευση ή για διαχείριση της SCD.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και στον Πίνακα 10. Ο Πίνακας 9 δείχνει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για (1) όλους τους ασθενείς που εγγράφηκαν στη μελέτη 121 και (2) για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 121. Ο Πίνακας 10 δείχνει τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy στη μελέτη 121.

Πίνακας 9: Κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με SCD

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Casgevy Εγγεγραμμένοι ασθενείς * (N=46) †	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση * (N=29) ‡
Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν VF12 (%)§		
n (%)	28 (60,9%)	28 (96,6%)
(95% CI)	(45,4%, 74,9%)	(82,2%, 99,9%)

* Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023.

† Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό των εγγεγραμμένων ασθενών που υπέγραψαν το έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση και δεν περιλαμβάνει ασθενείς που περίμεναν να λάβουν το Casgevy κατά το χρονικό σημείο της ενδιάμεσης ανάλυσης ή ασθενείς που δεν ήταν ακόμη αξιολογήσιμοι για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

‡ Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ασθενών στην ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES), μία υποομάδα της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS). Ως PES ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy και είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για λιγότερο από 16 μήνες λόγω θανάτου ή διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με το Casgevy ή που έλαβαν συνεχείς μεταγγίσεις RBC για περισσότερους από 12 μήνες μετά τη χορήγηση του Casgevy συμπεριλήφθηκαν επίσης σε αυτήν την ομάδα.

§ Το VF12 ορίζεται ως απουσία σοβαρών VOCs για τουλάχιστον 12 διαδοχικούς μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Η αξιολόγηση του VF12 ξεκινά 60 ημέρες μετά την τελευταία μετάγγιση RBC που χορηγείται για υποστήριξη μετά τη μεταμόσχευση ή για διαχείριση της SCD.

Πίνακας 10: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με SCD

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Casgevy Ασθενείς που έλαβαν έγχυση * (N=29) †
Ποσοστό ασθενών χωρίς νοσηλεία λόγω σοβαρών VOCs για τουλάχιστον 12 μήνες (HF12) (%) ‡	
n (%) (95% CI)	29 (100%) (88,1%, 100,0%)
Διάρκεια περιόδου χωρίς σοβαρή VOC σε ασθενείς που έχουν επιτύχει VF12 (μήνες) n Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	28 20,5 (13,5, 43,6)
Ποσοστό ασθενών με HbF $\geq 20\%$ κατά το χρονικό σημείο της ανάλυσης που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 3, 6 και 12 μήνες (%) n % (95% CI)	29 100% (88,1%, 100,0%)
Ολική Hb (g/dL) τον Μήνα 6 n Μέση (SD) τον Μήνα 24 n Μέση (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Ποσοστό ολικής Hb αποτελούμενης από HbF (%) τον Μήνα 6 n Μέσο (SD) τον Μήνα 24 n Μέσο (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

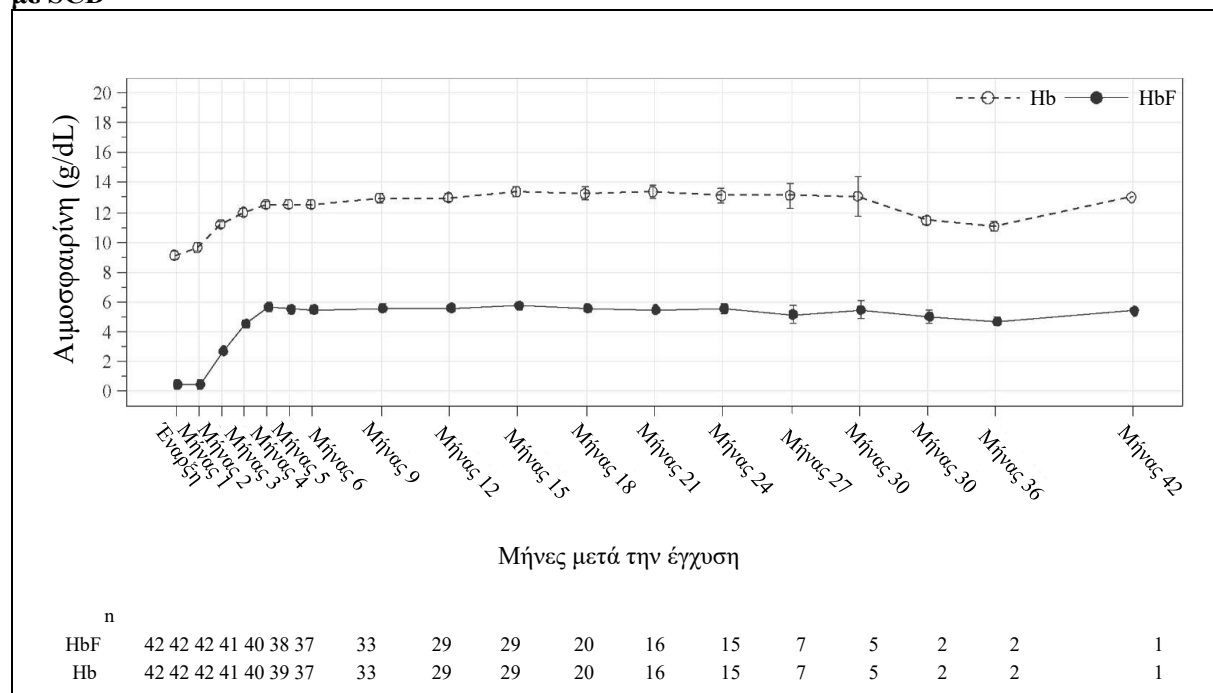
* Η ενδιάμεση ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση την περικοπή δεδομένων Απριλίου 2023.

† Το N αντιπροσωπεύει τον συνολικό αριθμό ασθενών στην ομάδα κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας (PES), μία υποομάδα της ομάδας πλήρους ανάλυσης (FAS). Ως PES ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με έγχυση το Casgevy και είχαν παρακολουθηθεί για τουλάχιστον 16 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λιγότερο από 16 μήνες παρακολούθησης λόγω θανάτου ή διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με το Casgevy ή που έλαβαν συνεχείς μεταγγίσεις RBC για περισσότερους από 12 μήνες μετά τη χορήγηση του Casgevy συμπεριλήφθηκαν επίσης σε αυτήν την ομάδα.

‡ Το HF12 ορίζεται ως απουσία νοσηλείων σχετιζόμενων με σοβαρή VOC διατηρούμενη για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την έγχυση του Casgevy. Η αξιολόγηση του HF12 ξεκινά 60 ημέρες μετά την τελευταία μετάγγιση RBC που χορηγείται για υποστήριξη μετά τη μεταμόσχευση ή για διαχείριση της SCD.

Τα επίπεδα ολικής Hb (g/dL) και HbF (g/dL) συναρτήσεως του χρόνου παρέχονται στην Εικόνα 2 για όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Casgevy για τη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Εικόνα 2: Μέσα επίπεδα ολικής Hb (g/dL) και HbF (g/dL) συναρτήσει του χρόνου σε ασθενείς με SCD



Οι μέσες τιμές επισημαίνονται στη γραμμή, οι μέσες τιμές +SE και οι μέσες τιμές -SE επισημαίνονται ως γραμμές σε κάθε επίσκεψη. Οι αριθμοί των ασθενών με διαθέσιμες τιμές στις αντίστοιχες επισκέψεις φαίνονται κάτω από την εικόνα.

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα μέσα επίπεδα (SD) ολικής Hb ήδη από τον μήνα 3 μετά την έγχυση του Casgevy, τα οποία συνέχισαν να αυξάνονται σε 12,5 (1,8) g/dL τον μήνα 6 και διατηρήθηκαν από αυτό το σημείο και ύστερα.

Το μέσο (SD) ποσοστό Hb αποτελούμενης από HbF ήταν 43,2% (7,6%) τον μήνα 6 και διατηρήθηκε από αυτό το σημείο και ύστερα.

Σε συμφωνία με την αύξηση των επιπέδων HbF, σε όλους τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δόση, το μέσο (SD) ποσοστό κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων που εκφράζουν την HbF (F-κύτταρα) τον μήνα 3 ήταν 70,4% (14,0%) και συνέχισε να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε 93,9% (12,6%) τον μήνα 6, με τα επίπεδα να παραμένουν σταθερά από αυτό το σημείο και ύστερα, γεγονός το οποίο υποδεικνύει διατηρούμενη παγκυτταρική έκφραση της HbF.

Οι αναλύσεις υποομάδων για την αξιολόγηση των επιδράσεων στα σχετιζόμενα με VOC καταληκτικά σημεία και αιματολογικές παραμέτρους στις υποομάδες ηλικίας, φύλου, φυλής ή γονότυπου δεν υπέδειξαν διαφορές λόγω αυτών των παραγόντων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Casgevy σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη β-θαλασσαιμία και τη δρεπανοκυτταρική νόσο (βλ παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα ΠΧΠ θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Casgevy είναι ένα αυτόλογο φαρμακευτικό προϊόν κυτταρικής θεραπείας που αποτελείται από CD34⁺ κύτταρα τα οποία έχουν υποβληθεί σε επεξεργασία *ex vivo* με τη χρήση CRISPR/Cas9. Η φύση του Casgevy είναι τέτοια που οι συμβατικές μελέτες για τη φαρμακοκινητική, την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την αποβολή δεν έχουν εφαρμογή στην περίπτωση του.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Casgevy είναι ένα κυτταρικό προϊόν CD34⁺ κυττάρων επεξεργασμένων με την τεχνολογία CRISPR/Cas9. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί συμβατικές μελέτες μεταλλαξιγένεσης, καρκινογένεσης, τοξικότητας στη γονιμότητα και αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.

Τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά αξιολογήθηκαν σε ακτινοβολημένους με υποθανατηφόρα δόση ακτινοβολίας, ανοσοανεπαρκείς ποντικούς NSG που έλαβαν θεραπεία με δόση $3,33 \times 10^7$ επεξεργασμένα CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους. Δεν υπήρξαν ενδείξεις τοξικότητας ή ογκογένεσης στα όργανα-στόχους στη μελέτη των 20 εβδομάδων.

Οι *in vitro* μελέτες με exagamglogene autotemcel παρασκευασμένο από υγιείς δότες και ασθενείς δεν κατέδειξαν ενδείξεις επεξεργασίας εκτός στόχου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

CryoStor CS5 (περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο και δεξτράνη 40)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια στους ≤ -135 °C.

Μετά την απόψυξη

20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C–25 °C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Casgevy πρέπει να αποθηκεύεται και να μεταφέρεται στη φάση ατμών υγρού αζώτου στους ≤ -135 °C και πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα βιώσιμων κυττάρων για τη χορήγηση στον ασθενή.

Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Casgevy παρέχεται σε φιαλίδια κρυοσυντήρησης κατασκευασμένα από συμπολυμερές κυκλικών ολεφινών. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,5 mL έως 20 mL Casgevy.

Τα φιαλίδια είναι συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί. Κάθε κουτί μπορεί να περιέχει έως και 9 φιαλίδια. Το τελικό εξωτερικό κουτί περιέχει μεταβλητό αριθμό φιαλιδίων ανάλογα με την ειδική δόση που απαιτείται για τον ασθενή.

Το Casgevy αποστέλλεται από τις εγκαταστάσεις παρασκευής στις εγκαταστάσεις αποθήκευσης του κέντρου θεραπείας μέσα σε κρυογονικό περιέκτη μεταφοράς. Ένας κρυογονικός περιέκτης μεταφοράς μπορεί να περιέχει πολλαπλά κουτιά, τα οποία μπορεί να περιέχουν πολλαπλά φιαλίδια, και όλα προορίζονται για έναν μεμονωμένο ασθενή.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Μην πραγματοποιείτε δειγματοληψία, τροποποιείτε ή ακτινοβολείτε το φαρμακευτικό προϊόν. Η ακτινοβολήση μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Casgevy πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Παραλαβή και αποθήκευση του Casgevy

- Το Casgevy αποστέλλεται στο κέντρο θεραπείας κατεψυγμένο στη φάση ατμών υγρού αζώτου.
- Επιβεβαιώνετε τα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στην(στις) ετικέτα(-ες) του προϊόντος και στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).
- Φυλάσσετε στη φάση ατμών υγρού αζώτου στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$ έως ότου είστε έτοιμοι για απόψυξη και χορήγηση.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Προετοιμασία για την έγχυση

- Συντονίστε τον χρόνο απόψυξης και έγχυσης του Casgevy. Επιβεβαιώστε εκ των προτέρων τον χρόνο έγχυσης και προσαρμόστε τον χρόνο έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε το Casgevy να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν ο ασθενής είναι έτοιμος, καθώς το Casgevy πρέπει να χορηγηθεί εντός 20 λεπτών από την απόψυξη του φιαλιδίου. Αποψύχετε και χορηγείτε με έγχυση το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου κάθε φορά.
- Πριν από την απόψυξη, επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στο(στα) φιαλίδιο(-α) του Casgevy. Μην αφαιρείτε τα φιαλίδια Casgevy από την κρυογονική αποθήκη, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζονται.
- Μία δόση Casgevy μπορεί να περιέχεται σε ένα ή περισσότερα κρυοσυντηρημένα φιαλίδια ειδικά για τον ασθενή. Λάβετε υπόψη όλα τα φιαλίδια και επιβεβαιώστε για κάθε φιαλίδιο ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης, χρησιμοποιώντας το συνοδευτικό Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).
- Επιθεωρήστε το(τα) φιαλίδιο(-α) για τυχόν θραύσεις ή ρωγμές πριν από την απόψυξη. Εάν ένα φιαλίδιο έχει υποστεί ζημιά, μην εγχύσετε το περιεχόμενό του.
- Συγκεντρώστε τις προμήθειες που απαιτούνται για την απόψυξη και την άντληση του προϊόντος από το(τα) φιαλίδιο(-α). Με εξαίρεση το υδατόλουτρο, αυτές οι προμήθειες είναι μίας χρήσης. Συγκεντρώστε επαρκείς προμήθειες για κάθε φιαλίδιο που πρόκειται να χορηγηθεί:
 - Υδατόλουτρο
 - Τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
 - Προσαρμογέας φιαλιδίου (επιτρέπει την εξαγωγή χωρίς βελόνα)
 - Φίλτρο από ανοξείδωτο χάλυβα 18 μικρομέτρων (micron)
 - Σύριγγα luer-lock των 30 mL

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (απαιτούνται 5 έως 10 mL για κάθε φιαλίδιο)
- Σύριγγα luer-lock των 10 mL για έκπλυση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%)

Απόψυξη των φιαλιδίων Casgevy

- Όταν η δόση συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια, αποψύχετε και χορηγείτε ένα φιαλίδιο κάθε φορά. Κατά την απόψυξη ενός φιαλιδίου, τα υπόλοιπα φιαλίδια πρέπει να παραμένουν υπό κρυογονική αποθήκευση στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Αποψύχετε κάθε φιαλίδιο στους 37°C χρησιμοποιώντας υδατόλουτρο. Βεβαιωθείτε ότι η θερμοκρασία του υδατόλουτρου δεν υπερβαίνει τους 40°C .
- Αποψύχετε κάθε φιαλίδιο κρατώντας το από τον λαιμό του φιαλιδίου και ανακινώντας το με ήπιες κινήσεις δεξιόστροφα και αριστερόστροφα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από 10 έως 15 λεπτά.
- Μην αφήνετε το φιαλίδιο χωρίς επίβλεψη κατά την απόψυξη.
- Η απόψυξη έχει ολοκληρωθεί όταν δεν υπάρχουν πλέον ορατοί παγοκρύσταλλοι στο φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε το φιαλίδιο από το υδατόλουτρο αμέσως μόλις αποψυχθεί.
- Το αποψυγμένο προϊόν θα πρέπει να έχει εμφάνιση ημιδιαφανούς διασποράς κυττάρων ελεύθερης από ξένα σωματίδια.
- Εγχύστε εντός 20 λεπτών από την απόψυξη.
- Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.

Χορήγηση του Casgevy

Το Casgevy προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στο(στα) φιαλίδιο(-α) του Casgevy. Μην εγχύσετε το Casgevy, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται.

Η δόση ενός ασθενούς μπορεί να συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια. Πρέπει να χορηγηθούν όλα τα φιαλίδια. Πρέπει να εγχέεται ο συνολικός όγκος κάθε φιαλιδίου που παρέχεται. Εάν παρέχονται περισσότερα από ένα φιαλίδια, χορηγήστε πλήρως κάθε φιαλίδιο, πριν προχωρήσετε στην απόψυξη και την έγχυση του επόμενου φιαλιδίου.

Προσάρτηση του προσαρμογέα φιαλιδίου και του φίλτρου

- Αφαιρέστε την αποσπώμενη γλωττίδα του πώματος του φιαλιδίου. Καθαρίστε το διάφραγμα με ένα τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από την ακίδα του προσαρμογέα.
- Με τον αντίχειρα και τον δείκτη και των δύο χεριών σας, σπρώξτε τον προσαρμογέα μέσα στο διάφραγμα του φιαλιδίου, ασκώντας ίση πίεση μέχρι να ακούσετε έναν χαρακτηριστικό ήχο.
- Τραβήξτε προς τα πάνω τον προσαρμογέα μέχρι να αισθανθείτε ότι κλειδώνει.
- Συνδέστε το φίλτρο στον προσαρμογέα φιαλιδίου.

Αντληση του Casgevy από το φιαλίδιο

- Προσαρτήστε μία άδεια σύριγγα των 30 mL στο φίλτρο.
- Αντλήστε τον συνολικό όγκο του προϊόντος του φιαλιδίου.
- Αφαιρέστε τη σύριγγα με το προϊόν από το φίλτρο και αφήστε την στην άκρη.
- Αντλήστε 5–10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στην άδεια σύριγγα των 10 mL.
- Προσαρτήστε τη σύριγγα με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου στο φίλτρο.
- Εγχύστε το διάλυμα χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο Casgevy και αφαιρέστε την άδεια σύριγγα από το φίλτρο. Απορρίψτε την άδεια σύριγγα.
- Προσαρτήστε τη σύριγγα με το προϊόν στο φίλτρο.

- Αντλήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα του προϊόντος και, στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το φίλτρο.
- Η προαιρετική ετικέτα αναγνωριστικού κωδικού προϊόντος/ασθενούς μπορεί να αφαιρεθεί από το Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και να επικολληθεί στη σύριγγα.

Χορήγηση του Casgevy μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα

- Το Casgevy πρέπει να χορηγείται εντός 20 λεπτών από την απόψυξη του προϊόντος.
- Θα πρέπει να προηγείται επιβεβαίωση από δύο άτομα και επαλήθευση της ταυτότητας του ασθενούς παρακλινώς πριν από την έγχυση κάθε φιαλιδίου.
- Το Casgevy χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση bolus (ενδοφλέβια ώθηση).
- Ο συνολικός όγκος του Casgevy που χορηγείται εντός μίας ώρας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,6 mL/kg.
- Μην χρησιμοποιείτε φίλτρο εν σειρά κατά την έγχυση του Casgevy.
- Μετά τη χορήγηση κάθε φιαλιδίου Casgevy, εκπλένετε την κύρια γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Επαναλάβετε τα βήματα που αναφέρονται παραπάνω για κάθε ένα από τα υπόλοιπα φιαλίδια.

Μετά τη χορήγηση του Casgevy

- Παρακολουθείτε τα ζωτικά σημεία κάθε 30 λεπτά από την έγχυση του πρώτου φιαλιδίου Casgevy έως 2 ώρες μετά την έγχυση του τελευταίου φιαλιδίου Casgevy.
- Μετά την έγχυση του Casgevy, θα πρέπει να ακολουθούνται οι πρότυπες διαδικασίες διαχείρισης ασθενών μετά τη μεταμόσχευση HSC.
- Ακτινοβολείτε τυχόν προϊόντα αίματος που απαιτούνται εντός των πρώτων 3 μηνών μετά την έγχυση του Casgevy.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα σε οποιαδήποτε στιγμή στο μέλλον.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Casgevy πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Casgevy (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1787/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09η Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Ηνωμένο Βασίλειο

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Ηνωμένες Πολιτείες

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από τη χρήση του Casgevy (exagamglogene autotemcel) σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίζει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Casgevy όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χρησιμοποιήσουν ή να επιβλέψουν τη χορήγηση του Casgevy έχουν πρόσβαση στα/έχουν λάβει τα ακόλουθα 2 εκπαιδευτικά πακέτα που αποσκοπούν στο να επισημάνουν σημαντικούς ταυτοποιημένους και δυνητικούς κινδύνους του Casgevy. Αυτά τα πακέτα θα μεταφραστούν στην τοπική γλώσσα για να διασφαλιστεί ότι οι ιατροί και οι ασθενείς θα κατανοήσουν τα προτεινόμενα μέτρα άμβλυνσης των κινδύνων:

• Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού αποτελείται από

- ο τον Οδηγό για επαγγελματίες υγείας,
- ο την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος,
- ο τον Οδηγό για ασθενείς/φροντιστές,
- ο την Κάρτα ασθενούς.

• Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς αποτελείται από

- ο τον Οδηγό για ασθενείς/φροντιστές,
- ο την Κάρτα ασθενούς,
- ο το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

• Ο Οδηγός για επαγγελματίες υγείας θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- ο Ο ΕΥ θα πρέπει να ενημερώσει τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Casgevy ότι υπάρχει σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων και σημαντικοί δυνητικοί κίνδυνοι αποτυχίας εμφύτευσης ουδετερόφιλων και ογκογένεσης που σχετίζεται με γονιδιακή επεξεργασία, και να τους ενημερώσει λεπτομερώς για το πώς μπορούν να ελαχιστοποιηθούν αυτοί οι κίνδυνοι.

Όταν παρουσιάζει το Casgevy ως επιλογή θεραπείας και πριν ληφθεί απόφαση για τη θεραπεία, ο ΕΥ θα πρέπει να αναφέρεται στη σχέση κινδύνου-οφέλους του Casgevy, καθώς και στα ακόλουθα:

- Καθυστερημένη εμφύτευση αιμοπεταλίων
 - Οι αριθμοί αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται και η διαχείρισή τους θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Θα πρέπει να εξετάζεται αμέσως το ενδεχόμενο προσδιορισμού του αριθμού των κυττάρων αίματος και διενέργειας άλλων κατάλληλων εξετάσεων, όταν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα ενδεικτικά αιμορραγίας.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον κίνδυνο καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων, ποια συμπτώματα και σημεία πρέπει να γνωρίζουν, τα οποία θα μπορούσαν να υποδηλώνουν αιμορραγία, καθώς και για την ανάγκη αναζήτησης ιατρικής βοήθειας, εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ενδεικτικά αιμορραγίας.
- Αποτυχία εμφύτευσης ουδετερόφιλων
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τους απόλυτους αριθμούς ουδετερόφιλων, καθώς και για λοιμώξεις, και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Σε περίπτωση αποτυχίας εμφύτευσης ουδετερόφιλων, θα πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς έγχυση μη τροποποιημένων CD34⁺ κυττάρων διάσωσης.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν αποτύχει σε αυτούς η εμφύτευση ουδετερόφιλων μετά τη θεραπεία με το Casgevy, θα χρειαστεί να λάβουν έγχυση εφεδρικών CD34⁺ κυττάρων και δεν θα αποκομίσουν το όφελος της θεραπείας με το Casgevy, ενώ θα παραμένουν εκτεθειμένοι σε πιθανούς μακροπρόθεσμους κινδύνους.
- Ογκογένεση σχετιζόμενη με γονιδιακή επεξεργασία
 - Η ογκογένεση που σχετίζεται με γονιδιακή επεξεργασία είναι ένας θεωρητικός κίνδυνος. Μετά τη θεραπεία με το Casgevy, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως (με γενική εξέταση αίματος, μεταξύ άλλων) σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Εάν ληφθούν δείγματα αίματος και μυελού των οστών για τη διάγνωση αιματολογικής κακοήθειας, οι ΕΥ θα πρέπει να λάβουν επιπρόσθετα δείγματα για ανάλυση από τον ΚΑΚ, προκειμένου να αξιολογήσουν τη σχέση της κακοήθειας με τη θεραπεία με το Casgevy, εφόσον επιβεβαιωθεί η παρουσία κακοήθειας.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον θεωρητικό κίνδυνο ογκογένεσης σχετιζόμενης με γονιδιακή επεξεργασία, καθώς και για την ανάγκη αναζήτησης ιατρικής βοήθειας εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα μυελοδυσπλασίας, λευχαιμίας και λεμφώματος.
- Ο ΕΥ θα πρέπει να παράσχει την Κάρτα ασθενούς και τον Οδηγό για τους ασθενείς/φροντιστές στους ασθενείς/φροντιστές.
- Είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις. Συνεπώς, ενθαρρύνεται η συμμετοχή στη μακροπρόθεσμη, βασισμένη σε μητρώο μελέτη που αξιολογεί τις μακροπρόθεσμες εκβάσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν το Casgevy για τη θεραπεία της TDT ή της SCD. Ο ΕΥ θα πρέπει να υπενθυμίζει στους ασθενείς τη σημασία της εγγραφής στη 15ετή βασισμένη σε μητρώο μελέτη για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις και τον τρόπο λήψης περαιτέρω πληροφοριών.

- **Η Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Αυτή η κάρτα προορίζεται να ενημερώνει τους ΕΥ ότι σε αυτόν τον ασθενή έχει χορηγηθεί έγχυση του Casgevy.
 - Ο ασθενής θα πρέπει να δείχνει την Κάρτα ασθενούς στον ιατρό ή το νοσηλευτικό προσωπικό κάθε φορά που έχει ιατρικό ραντεβού.
 - Ο ασθενής θα πρέπει να κάνει εξετάσεις αίματος σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.
 - Ο ασθενής θα πρέπει να ζητάει ιατρική συμβουλή για τυχόν σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων ή λευκών αιμοσφαιρίων: έντονος πονοκέφαλος, μη φυσιολογικός μωλωπισμός, παρατεταμένη αιμορραγία ή αιμορραγία χωρίς να έχει προηγηθεί τραυματισμός (όπως ρινορραγία, αιμορραγία από τα ούλα, αίμα στα ούρα, στα κόπρανα ή στον εμετό ή βήχας με αίμα), πυρετός, ρίγη ή λοιμώξεις.
 - Οι καρκίνοι του αίματος αποτελούν θεωρητικό κίνδυνο. Ο ασθενής θα πρέπει να ζητάει ιατρική συμβουλή για τυχόν σημεία κόπωσης, ανεξήγητου πυρετού, νυχτερινών εφιδρώσεων, ανεξήγητης απώλειας βάρους, συχνών λοιμώξεων, δυσκολίας στην αναπνοή ή διόγκωση των λεμφαδένων.

- **Ο Οδηγός για τους ασθενείς/φροντιστές** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

Ο οδηγός εξηγεί τη σημασία που έχει η πλήρης κατανόηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους της θεραπείας με το Casgevy, και το ότι υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις.

Συνεπώς, πριν ληφθεί απόφαση για την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός θα συζητήσει τα ακόλουθα με τον ασθενή/φροντιστή:

- Πώς μπορεί να αναγνωριστεί και να ελαχιστοποιηθεί ο σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος της καθυστερημένης εμφύτευσης αιμοπεταλίων και ο σημαντικός δυνητικός κίνδυνος αποτυχίας εμφύτευσης ουδετερόφιλων, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για τακτική παρακολούθηση των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων με τακτικές εξετάσεις αίματος μέχρι να επανέλθουν σε ασφαλή επίπεδα.
- Εξηγήστε ότι υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος ογκογένεσης σχετιζόμενης με γονιδιακή επεξεργασία και την ανάγκη για ετήσια παρακολούθηση.
- Εξηγήστε ότι, σε περίπτωση αποτυχίας εμφύτευσης ουδετερόφιλων μετά τη θεραπεία με το Casgevy, θα εγχυσθούν μη τροποποιημένα κύτταρα διάσωσης και ο ασθενής δεν θα αποκομίσει όφελος από το Casgevy, ενώ θα παραμένει εκτεθειμένος σε πιθανούς μακροπρόθεσμους κινδύνους.
- Συμβουλευέστε τον ασθενή να ζητήσει ιατρική συμβουλή για τυχόν σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων: έντονος πονοκέφαλος, μη φυσιολογικός μωλωπισμός, παρατεταμένη αιμορραγία ή αιμορραγία χωρίς να έχει προηγηθεί τραυματισμός (όπως ρινορραγία, αιμορραγία από τα ούλα, αίμα στα ούρα, στα κόπρανα ή στον εμετό ή βήχας με αίμα).
- Συμβουλευέστε τον ασθενή να ζητήσει ιατρική συμβουλή για τυχόν σημεία χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων: πυρετός, ρίγη ή λοιμώξεις.
- Καθώς οι καρκίνοι του αίματος αποτελούν θεωρητικό κίνδυνο, συμβουλευέστε τον ασθενή να ζητήσει ιατρική συμβουλή για τυχόν σημεία καρκίνων του αίματος, όπως κόπωση, ανεξήγητος πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, ανεξήγητη απώλεια βάρους, συχνές λοιμώξεις, δυσκολία στην αναπνοή ή διόγκωση των λεμφαδένων.
- Ο ασθενής θα λάβει μια Κάρτα ασθενούς την οποία θα πρέπει να δείχνει σε κάθε ιατρό ή στο νοσηλευτικό προσωπικό σε κάθε ιατρικό ραντεβού.

- Ενημερώστε ότι είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις του Casgevy και ότι είναι σημαντική η συμμετοχή στη βασισμένη σε μητρώο μελέτη για μακροχρόνια επιτήρηση διάρκειας 15 ετών.

• **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) και σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει μια μελέτη βάσει δεδομένων από ένα μητρώο και να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Δεκεμβρίου 2043

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα από τη μελέτη 111, μια μελέτη φάσης 1/2/3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας εφάπαξ δόσης του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία.	31 Αυγούστου 2026
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα από τη μελέτη 121, μια μελέτη φάσης 1/2/3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας εφάπαξ δόσης του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με σοβαρή SCD.	31 Αυγούστου 2026
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα από τη μελέτη 151, μια μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας εφάπαξ δόσης του exagamglogene autotemcel σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή SCD ηλικίας μεταξύ 2 και 11 ετών.	31 Δεκεμβρίου 2027
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) και σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα	31 Δεκεμβρίου 2027

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
από τη μελέτη 161, μια μελέτη φάσης 3β για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μιας εφάπαξ δόσης του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με TDT ή σοβαρή SCD.	
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα από τη μελέτη 171, μια μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας εφάπαξ δόσης του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με σοβαρή SCD, γονότυπο β ^S /β ^C .	30 Ιουνίου 2032
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) και σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει μια μελέτη βάσει δεδομένων από ένα μητρώο και να υποβάλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Ενδιάμεση έκθεση: 31 Δεκεμβρίου 2027 Εκθέσεις προόδου: με ετήσια ανανέωση
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του exagamglogene autotemcel σε ασθενείς με εξαρτώμενη από μετάγγιση β-θαλασσαιμία (TDT) και σοβαρή δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα ενδιάμεσα αποτελέσματα από τη μελέτη 131, μια δοκιμή μακροχρόνιας παρακολούθησης, ανοικτής επισημάνσης, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του exagamglogene autotemcel για 15 έτη σε ασθενείς με TDT και σοβαρή SCD που έλαβαν θεραπεία με το exagamglogene autotemcel σε προηγούμενες κλινικές δοκιμές.	Ενδιάμεσες εκθέσεις: 31 Αυγούστου 2026 και 31 Αυγούστου 2029

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Casgevvy 4 – 13×10^6 κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
exagamglogene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης, επεξεργασμένα στην περιοχή του ερυθροειδικού ενισχυτή του γονιδίου *BCL11A*. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 – 13×10^6 κύτταρα/mL.
Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει CryoStor CS5 (περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο και δεξτράνη 40). Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

1,5 έως 20 mL ανά φιαλίδιο

Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας για τον αριθμό των φιαλιδίων και τα CD34⁺ κύτταρα ανά φιαλίδιο για αυτόν τον ασθενή.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο κουτί στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είστε έτοιμοι για απόψυξη και τη χορήγηση. Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1787/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
Παρτίδα
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Casgevy 4 – 13×10^6 κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
exagamglogene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,5 έως 20 mL ανά φιαλίδιο
Βλ. Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) για τον αριθμό των φιαλιδίων και τα CD34⁺ κύτταρα ανά
φιαλίδιο για αυτόν τον ασθενή.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ (LIS) ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
exagamglogene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης, επεξεργασμένα στην περιοχή του ερυθροειδικού ενισχυτή του γονιδίου *BCL11A*. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 – 13 × 10⁶ κύτταρα/mL. Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ, ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Πληροφορίες για παρεχόμενη(-ες) παρτίδα(-ες):

Αριθμός παρτίδας	COI	SEC	DIN (Κατάλογος όλων των συλλογών)	Αριθμός φιαλιδίων	Συνολικός όγκος (mL)	Συγκέντρωση CD34 ⁺ στο προϊόν (× 10 ⁶ κύτταρα/mL)	Συνολικά CD34 ⁺ κύτταρα (× 10 ⁶)

	Αριθμός φιαλιδίων για τη δόση	Δόση (× 10 ⁶ CD34 ⁺ κύτταρα/Kg)
Σύνολο		

Ετικέτες σύριγγας που περιλαμβάνονται σε αυτό το πακέτο: [Μία εκτυπωμένη ετικέτα σύριγγας για κάθε φιαλίδιο.]

Αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
Παρτίδα

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.

5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Φυλάσσετε αυτό το έγγραφο και να το έχετε διαθέσιμο κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση του Casgevy.
Για αυτόλογη χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο κουτί στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$ μέχρι να είστε έτοιμοι για απόψυξη και τη χορήγηση. Όταν η δόση συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια, αποψύχετε και χορηγείτε ένα φιαλίδιο κάθε φορά. Μόλις αποψυχθεί, να μην καταψύχεται εκ νέου.

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

ΛΗΞΗ

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEC:

Αναγνωριστικός κωδικός ασθενούς:

Όνομα:

Επώνυμο:

Ημερομηνία γέννησης ασθενούς:

Αναγνωριστικός κωδικός COI:

DIN:

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1787/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

Casgevy 4 - 13×10^6 κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση exagamglogene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Casgevy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Casgevy
3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Casgevy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Casgevy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Casgevy και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Casgevy

Το Casgevy είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία exagamglogene autotemcel.

Το Casgevy παρασκευάζεται ειδικά για εσάς με τα δικά σας βλαστοκύτταρα αίματος. Τα βλαστοκύτταρα του αίματος μπορούν να μετατραπούν σε άλλα κύτταρα αίματος, συμπεριλαμβανομένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Αυτά τα κύτταρα συλλέγονται από το αίμα σας, στη συνέχεια τροποποιούνται γενετικά και επιστρέφονται σε εσάς με μεταμόσχευση που πραγματοποιείται σε νοσοκομείο.

Ποια είναι η χρήση του Casgevy

Το Casgevy χρησιμοποιείται ως θεραπεία για:

- **Άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω με β-θαλασσαιμία** που χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις αίματος (εξαρτώμενη από μετάγγιση θαλασσαιμία, TDT). Τα άτομα με TDT δεν παράγουν επαρκή αιμοσφαιρίνη, μία πρωτεΐνη στο αίμα που μεταφέρει οξυγόνο σε όλο το σώμα, λόγω ενός γονιδιακού ελαττώματος. Αυτό προκαλεί αναιμία, με αποτέλεσμα να χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις αίματος.
- **Άτομα ηλικίας 12 ετών και άνω με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCD)** που έχουν συχνές επώδυνες κρίσεις (που ονομάζονται αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις ή VOCs). Οι ασθενείς με SCD έχουν διαφορετική μορφή αιμοσφαιρίνης (δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη ή HbS) από άλλα άτομα, λόγω ενός γονιδιακού ελαττώματος. Η HbS οδηγεί σε μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια δρεπανοειδούς σχήματος τα οποία κολλούν μεταξύ τους και δεν μπορούν να μετακινηθούν εύκολα μέσω των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας VOCs.

Πώς δρα το Casgevy

Το Casgevy δρα αυξάνοντας την παραγωγή ενός ειδικού τύπου αιμοσφαιρίνης που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη F (*εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη* ή HbF). Τα αυξημένα επίπεδα HbF βελτιώνουν την παραγωγή και τη λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για αυτόν τον λόγο, τα άτομα με TDT ενδεχομένως να μην χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος και τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να μην παρουσιάσουν VOCs.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Casgevy

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Casgevy:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο *exagamglogene autotemcel* ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά των φαρμάκων που θα σας χορηγηθούν για να προετοιμαστείτε για τη θεραπεία με το Casgevy (βλ. παράγραφο 3).

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας, εάν ισχύει στην περίπτωσή σας κάτι από αυτά ή εάν έχετε αμφιβολίες. Δεν θα σας χορηγηθεί η θεραπεία εάν έχετε αλλεργία σε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας πριν σας χορηγηθεί το Casgevy.

Πριν τη θεραπεία με το Casgevy:

- Θα σας χορηγηθούν **δύο άλλοι τύποι φαρμάκων** προτού σας χορηγηθεί το Casgevy. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα, βλ. παράγραφο 3.
 - **Φάρμακο(α) κινητοποίησης** για να μετακινηθούν τα βλαστοκύτταρα αίματος από τον μυελό των οστών σας στην κυκλοφορία του αίματος έτσι ώστε να μπορούν να συλλεχθούν για την παρασκευή του Casgevy. Αυτό το βήμα θα διαρκέσει 2-6 ημέρες.
 - **Φάρμακο προετοιμασίας** που θα σας χορηγηθεί λίγο πριν από τη χορήγηση του Casgevy. Αυτό δημιουργεί χώρο στον μυελό των οστών για να αναπτυχθούν τα νέα κύτταρα του αίματος μετά τη θεραπεία με το Casgevy.
- Ο ιατρός θα συζητήσει μαζί σας την **πιθανή επίδραση του φαρμάκου προετοιμασίας στη γονιμότητα**. Βλ. παρακάτω «Γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες».
- Στα άτομα με SCD, η μετακίνηση των βλαστοκυττάρων του αίματος από τον μυελό των οστών, και κατά συνέπεια η συλλογή τους, μπορεί να είναι πιο δύσκολη απ' ό,τι στα άτομα με TDT. Συνεπώς, μπορεί να χρειάζονται περισσότερες διαδικασίες κινητοποίησης και συλλογής στα άτομα με SCD απ' ό,τι στα άτομα με TDT.

Μετά τη θεραπεία με το Casgevy:

- Θα έχετε λιγότερα κύτταρα αίματος για μικρό χρονικό διάστημα, έως ότου το Casgevy αφομοιωθεί από τον μυελό των οστών σας. Αυτό περιλαμβάνει
 - Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (κύτταρα που συνήθως βοηθούν στην πήξη του αίματος). Τα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία.
Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας, εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων: έντονος πονοκέφαλος, μη φυσιολογικός μωλωπισμός, παρατεταμένη αιμορραγία ή αιμορραγία χωρίς να έχει προηγηθεί τραυματισμός όπως ρινορραγία, αιμορραγία από τα ούλα, αίμα στα ούρα, στα κόπρανα ή στον εμετό ή βήχας με αίμα.
 - Χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που συνήθως προλαμβάνει τις λοιμώξεις). Τα χαμηλά επίπεδα των ουδετερόφιλων μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα λοιμώξεων.
Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας, εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων: πυρετός, ρίγη ή άλλα σημεία λοιμώξεων, όπως πονόλαιμος, βήχας ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνος ή τσούξιμο κατά την ούρηση ή συχνή ούρηση, ή διάρροια.

- Ο ιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα των κυττάρων αίματός σας και θα σας χορηγήσει θεραπεία, εάν χρειαστεί. Ο ιατρός θα σας ενημερώσει όταν τα αιμοπετάλια και τα ουδετερόφιλά σας επανέλθουν σε ασφαλή επίπεδα.
- Ο ιατρός θα παρακολουθεί τα επίπεδα των κυττάρων αίματός σας και τη γενική κατάσταση της υγείας σας για να βοηθήσει τους ερευνητές να κατανοήσουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του Casgevy.
- Σε ορισμένους ασθενείς, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι χαμηλότερα από αυτά που θα αναμένονταν κανονικά για την ηλικία και το φύλο τους.
- Μετά τη θεραπεία με το Casgevy, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος για καρκίνους του αίματος (μυελοδυσπλασία, λευχαιμία ή λέμφωμα), παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί τέτοιοι καρκίνοι σε μελέτες με το Casgevy. Ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο, για 15 χρόνια, για τυχόν σημεία καρκίνων του αίματος.
- Τα συστατικά του Casgevy που ονομάζονται διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), δεξτράνη 40 και Cas9 μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Ο ιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας παρακολουθούν για σημεία και συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Casgevy όσο και μετά από αυτήν. Βλ. επίσης παράγραφο 2 «Το Casgevy περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)».
- Το Casgevy ελέγχεται για την παρουσία μολυσματικών μικροβίων, ωστόσο παραμένει ένας μικρός κίνδυνος μόλυνσης. Ο ιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας παρακολουθούν για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και θα σας παράσχουν θεραπεία, εάν χρειαστεί.
- Μετά τη θεραπεία με το Casgevy, **δεν πρέπει να δωρίσετε** αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα.
- Το Casgevy παρασκευάζεται από τα δικά σας κύτταρα και χορηγείται αποκλειστικά σε εσάς. Οι πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα με βάση τα κύτταρα πρέπει να διατηρούνται για 30 χρόνια στο νοσοκομείο όπου λαμβάνετε τη θεραπεία. Οι πληροφορίες που διατηρούνται περιλαμβάνουν το όνομά σας, το όνομα του προϊόντος και τους αριθμούς παρτίδας του Casgevy που έχετε λάβει.

Εάν η θεραπεία με το Casgevy δεν μπορεί να ολοκληρωθεί ή αποτύχει

Εάν το Casgevy δεν μπορεί να χορηγηθεί μετά το φάρμακο προετοιμασίας ή εάν τα τροποποιημένα βλαστοκύτταρα αίματος δεν αφομοιωθούν από τον οργανισμό σας, ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει να ενέσει σε φλέβα σας τα κύτταρα διάσωσης σας (τα δικά σας αρχικά και μη επεξεργασμένα βλαστοκύτταρα αίματος) που συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 3). Εάν σας χορηγηθούν κύτταρα διάσωσης, δεν θα έχετε κανένα όφελος από τη θεραπεία και θα συνεχίσετε να χρειάζεστε θεραπεία είτε για την TDT είτε για την SCD.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Το Casgevy δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν το Casgevy είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτά τα παιδιά.

Άλλα φάρμακα και Casgevy

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην παίρνετε φάρμακα που απομακρύνουν τον σίδηρο από τον οργανισμό σας (χηλικούς παράγοντες, όπως δεφεροξαμίνη, δεφεριπρόνη και/ή δεφερασιρόξη) για τουλάχιστον 7 ημέρες πριν σας χορηγηθεί το φάρμακο προετοιμασίας. Ο ιατρός σας θα σας συμβουλευτεί εάν και πότε μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μετά τη θεραπεία με το Casgevy.

Μην παίρνετε άλλα φάρμακα για τη δρεπανοκυτταρική νόσο (όπως υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη, κριζανλίζουμάμπη ή βοξελοτόρη) για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν

σας χορηγηθούν τα φάρμακα κινητοποίησης και προετοιμασίας. Ο ιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν και πότε θα πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα μετά τη θεραπεία με το Casgevy.

Δεν πρέπει να γίνονται εμβολιασμοί με **εμβόλια που ονομάζονται «εμβόλια ζώντων οργανισμών»** για 6 εβδομάδες πριν από το φαρμακευτικό προϊόν προετοιμασίας που χρησιμοποιείται πριν από τη θεραπεία με το Casgevy, ούτε μετά τη θεραπεία, ενόσω το ανοσοποιητικό σύστημα (το σύστημα άμυνας του οργανισμού) αναρρώνει. Μιλήστε με τον ιατρό σας εάν χρειάζεται να κάνετε εμβόλια.

Κύηση

Αυτή η θεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των πιθανών επιδράσεων του φαρμάκου προετοιμασίας. Οι επιδράσεις του Casgevy σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Μιλήστε με τον ιατρό σας σχετικά με την εγκυμοσύνη μετά τη λήψη του Casgevy.

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά τη θεραπεία με το Casgevy, **μιλήστε αμέσως με τον ιατρό σας.**

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, **θα σας δοθεί ένα τεστ εγκυμοσύνης** πριν ξεκινήσετε τα φάρμακα κινητοποίησης και προετοιμασίας για να διασφαλιστεί ότι δεν είστε έγκυος.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος ή άνδρας με δυνατότητα τεκνοποίησης, **πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης** από την αρχή της θεραπείας κινητοποίησης και **για τουλάχιστον 6 μήνες** μετά τη λήψη του Casgevy. Συζητήστε με τον ιατρό σας ποιες μέθοδοι αντισύλληψης είναι κατάλληλες.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας λόγω των πιθανών επιδράσεων του φαρμάκου προετοιμασίας. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Casgevy απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο ιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το όφελος του θηλασμού για το μωρό σας έναντι των ενδεχόμενων κινδύνων της θεραπείας.

Γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες

Μπορεί να μην είναι εφικτό για εσάς να μείνετε έγκυος ή να τεκνοποιήσετε αφού λάβετε το φάρμακο προετοιμασίας. **Θα πρέπει να συζητήσετε τις επιλογές σας με τον ιατρό σας πριν από τη θεραπεία.** Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν την κρυοσυντήρηση αναπαραγωγικού υλικού (για παράδειγμα, ωαρίων, σπέρματος) για μεταγενέστερη χρήση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο κινητοποίησης και τα φάρμακα προετοιμασίας που χρησιμοποιούνται πριν από τη θεραπεία με το Casgevy μπορεί να προκαλέσουν ζάλη και κόπωση. Εάν αισθάνεστε ζάλη, κούραση ή αδιαθεσία, μην οδηγείτε, μην χειρίζεστε μηχανήματα και μην συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν να είστε σε εγρήγορση.

Το Casgevy περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)

Αυτό το φάρμακο περιέχει περίπου 5,3–70 mg νατρίου (κύριο συστατικό του επιτραπέζιου αλατιού) ανά φιαλίδιο. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με το 0,3–4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων που αποτελούν μια δόση ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή.

Το φάρμακο αυτό περιέχει περίπου 50 mg DMSO ανά mL. Βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Casgevy

Το Casgevy χορηγείται μόνο μία φορά.

Το Casgevy μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε εξουσιοδοτημένο κέντρο θεραπείας (εξειδικευμένο νοσοκομείο) από ιατρούς με εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις βλαστοκυττάρων και στη θεραπεία ασθενών με αιματολογικές διαταραχές όπως TDT και SCD.

ΒΗΜΑ 1: Πριν από τη θεραπεία με το Casgevy, ένας ιατρός θα σας χορηγήσει ένα **φάρμακο κινητοποίησης**. Το φάρμακο αυτό μετακινεί τα βλαστοκύτταρα αίματος από τον μυελό των οστών σας στην κυκλοφορία του αίματός σας. Στη συνέχεια, τα κύτταρα συλλέγονται σε ένα μηχάνημα που διαχωρίζει τα διάφορα κύτταρα του αίματος (αυτή η διαδικασία ονομάζεται *αφαίρεση*). Το βήμα αυτό στο σύνολό του μπορεί να επαναληφθεί περισσότερες από μία φορές. Κάθε βήμα συλλογής διαρκεί περίπου μία εβδομάδα.

Συλλέγονται επίσης «**κύτταρα διάσωσης**», τα οποία αποθηκεύονται στο νοσοκομείο. Αυτά είναι υπάρχοντα βλαστοκύτταρα του αίματός σας και φυλάσσονται χωρίς να υποστούν επεξεργασία για χρήση σε περίπτωση που προκύψει πρόβλημα στη διαδικασία της θεραπείας. Βλ. παραπάνω στην παράγραφο 2, «*Εάν η θεραπεία με το Casgevy δεν μπορεί να ολοκληρωθεί ή αποτύχει*».

ΒΗΜΑ 2: Τα βλαστοκύτταρα του αίματός σας θα σταλούν στο κέντρο παρασκευής όπου **θα χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή του Casgevy**. Μπορεί να χρειαστούν έως και 6 μήνες από τη στιγμή που θα συλλεχθούν τα κύτταρα σας για την παρασκευή και τον έλεγχο του Casgevy προτού αυτό σταλεί πίσω στον ιατρό σας.

ΒΗΜΑ 3: Λίγο πριν από τη μεταμόσχευση των βλαστοκυττάρων, ο ιατρός θα σας χορηγήσει ένα **φάρμακο προετοιμασίας** στο νοσοκομείο. Αυτό το βήμα διαρκεί περίπου 2 έως 6 ημέρες και θα προετοιμάσει τον οργανισμό σας για τη θεραπεία αφαιρώντας τα κύτταρα από τον μυελό των οστών σας, ώστε να μπορούν να αντικατασταθούν από τα τροποποιημένα κύτταρα του Casgevy. Μόλις σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας θα πέσει σε πολύ χαμηλά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4). Σε αυτό το σημείο θα παραμείνετε στο νοσοκομείο μέχρι μετά την έγχυση του Casgevy.

ΒΗΜΑ 4: Θα χορηγηθούν ένα ή περισσότερα φιαλίδια του Casgevy ως ένεση σε μία φλέβα μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες είναι λεπτοί, εύκαμπτοι σωλήνες, που εισάγονται από έναν ιατρό σε μια μεγάλη φλέβα για πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματός σας. Οι κίνδυνοι που ενέχουν οι καθετήρες είναι οι λοιμώξεις και ο σχηματισμός θρόμβων αίματος. Ο ιατρός και το νοσηλευτικό προσωπικό θα σας παρακολουθούν για τυχόν επιπλοκές του κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Μπορεί να χρειαστούν λίγες ώρες για να χορηγηθούν όλες οι ενέσεις. Αφού σας χορηγηθεί το Casgevy θα παραμείνετε στο νοσοκομείο, ώστε η ομάδα υγειονομικής περίθαλψής σας να παρακολουθήσει στενά την ανάρρωσή σας. Αυτό μπορεί να διαρκέσει περίπου 2 μήνες, αλλά οι χρόνοι μπορεί να διαφέρουν. Ο ιατρός θα αποφασίσει πότε μπορείτε να επιστρέψετε στο σπίτι σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Συζητήστε με τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετίζονται με το φάρμακο κινητοποίησης και το φάρμακο προετοιμασίας. Θα πρέπει επίσης να διαβάσετε τα αντίστοιχα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα.

Οι παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν εντός των πρώτων ημερών ή εβδομάδων μετά τη θεραπεία, αλλά μπορεί επίσης να εκδηλωθούν πολύ αργότερα.

- Πόνος στο άνω δεξιό μέρος της κοιλιάς κάτω από τα πλευρά, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος, ταχεία αύξηση βάρους, πρήξιμο των χεριών, των ποδιών και της κοιλιάς και δυσκολία στην αναπνοή.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία μίας σοβαρής πάθησης του ήπατος που ονομάζεται φλεβοαποφρακτική νόσος.

- Έντονος πονοκέφαλος, μη φυσιολογικός μωλωπισμός, παρατεταμένη αιμορραγία ή αιμορραγία χωρίς να έχει προηγηθεί τραυματισμός όπως ρινορραγία, αιμορραγία από τα ούλα, αίμα στα ούρα, στα κόπρανα ή στον εμετό ή βήχας με αίμα.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία θρομβοπενίας, δηλαδή χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων που μπορούν να μειώσουν την ικανότητα πήξης του αίματος και μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγία.

- Πυρετός, ρίγη ή λοιμώξεις.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία ουδετεροπενίας, δηλαδή χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις.

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας, εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με το φάρμακο κινητοποίησης και τη συλλογή κυττάρων

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- εμετός
- πονοκέφαλος
- πόνος στην κοιλιά
- πόνος στα οστά ή τους μύες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- πάθηση των πνευμόνων με συμπτώματα ξαφνικού πόνου στο στήθος, πυρετού, δυσκολίας στην αναπνοή, και σημεία συγκέντρωσης υγρού στους πνεύμονες σε ακτινογραφία θώρακος, η οποία παρουσιάζεται στη δρεπανοκυτταρική νόσο (οξύ θωρακικό σύνδρομο)
- επώδυνη κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (δρεπανοκυτταρική αναιμία με κρίση)
- πυρετός
- υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκυττάρωση)
- διάρροια
- πόνος στο στόμα και τον φάρυγγα
- μούδιασμα στο στόμα
- πόνος στις αρθρώσεις
- γενικευμένος πόνος
- αίσθημα κόπωσης
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (υπομαγνησιαίμια)
- υψηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα (υπερφωσφαταιμία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με το φάρμακο προετοιμασίας

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- πυρετός κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με χαμηλό αριθμό ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία)

- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- υψηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα (υπερφωσφαταιμία)
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα (υπομαγνησιαιμία)
- χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
- κατακράτηση υγρών
- πονοκέφαλος
- πυρετός
- αίσθημα κόπωσης
- ρινορραγία
- αίσθημα ναυτίας (ναυτία)
- εμετός
- πόνος στην κοιλιά
- φλεγμονή του τοιχώματος του στομάχου
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- πόνος στο στόμα και τον φάρυγγα
- φλεγμονή των βλεννογόνων, όπως τα ούλα (βλεννογονίτιδα)
- μειωμένη όρεξη
- απώλεια βάρους
- πόνος στα οστά ή τους μύες
- ξηροδερμία
- ξεφλούδισμα του δέρματος
- χρωματική αλλοίωση του δέρματος και των νυχιών
- μικροσκοπικές κηλίδες αίματος κάτω από το δέρμα
- εξάνθημα
- τριχόπτωση (αλωπεκία)
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, δηλαδή ενός προϊόντος της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (υπερχολερυθριναιμία)
- αυξημένα επίπεδα ενός ηπατικού ενζύμου στο αίμα (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- ένα σύνολο συμπτωμάτων τύπου πνευμονίας, όπως πυρετός, ρίγη, βήχας και προβλήματα με την αναπνοή, που παρουσιάζονται χωρίς σημεία λοίμωξης στον πνεύμονα (σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας)
- αδυναμία των πνευμόνων να προσθέσουν οξυγόνο στο αίμα σας (αναπνευστική ανεπάρκεια)
- δυσκολία στην αναπνοή
- λοίμωξη στο αίμα (σηψαιμία)
- λοίμωξη του αίματος που προκαλείται από το βακτήριο *Klebsiella* (σηψαιμία από *Klebsiella*)
- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία)
- λοίμωξη του στόματος που προκαλείται από μύκητα (καντιντίαση του στόματος)
- λοίμωξη των θυλακίων των τριχών (μόλυνση των θυλακίων)
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα (υποξία)
- διόγκωση ήπατος
- διόγκωση σπλήνα
- βλάβη νεύρου στα χέρια και/ή τα πόδια που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, αίσθημα καψίματος και μυρμήγκιασμα (περιφερική νευροπάθεια)

- προβλήματα με τα νεύρα που προκαλούν πόνο ή μούδιασμα, αίσθημα καψίματος και μυρμηγκιάσματος (περιφερική αισθητική νευροπάθεια)
- νευρόπονος
- προβλήματα με την αίσθηση της γεύσης
- θολή όραση
- ξηροφθαλμία
- εξάψεις
- βήχας
- δυσπεψία
- πάθηση κατά την οποία τα οξέα του στομάχου ανεβαίνουν πάνω από το στομάχι και μέσα στον οισοφάγο (γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος)
- αιμορραγία από τα ούλα (αιμορραγία των ούλων)
- πονόλαιμος
- δυσκολία στην κατάποση
- φλεγμονή στο παχύ έντερο που προκαλεί πόνο και διάρροια (κολίτιδα)
- φλεγμονή του οισοφάγου (οισοφαγίτιδα)
- αίμα στον εμετό
- αιμορραγία από τον πρωκτό
- φλεγμονή του στομάχου και του εντέρου
- στοματικά έλκη
- γενικευμένος πόνος
- επώδυνη ούρηση
- αίμα στα ούρα
- απώλεια εμμήνου ρύσεως
- αιμορραγία μεταξύ των έμμηνων ρύσεων
- ακανόνιστη έμμηνος ρύση
- πόνος στο αιδοίο και τον κόλπο
- πρόωγη εμμηνόπαυση
- απώλεια βάρους
- μωλωπισμός
- φαγούρα
- κοκκίνισμα του δέρματος
- αμυχές και εκδορές στο δέρμα
- χαμηλά επίπεδα όλων των τύπων αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία)
- χαμηλά επίπεδα δικτυοερυθροκυττάρων, ενός τύπου ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων (δικτυοερυθροκυτταροπενία)
- αιμορραγία στην περιοχή του εγκεφάλου που συμμετέχει στην ισορροπία και τον συντονισμό (παρεγκεφαλική αιμορραγία)
- μη φυσιολογική συσσώρευση του υγρού που περιβάλλει τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (υδροκέφαλος)
- χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης, μιας πρωτεΐνης του αίματος (υποαλβουμιναιμία)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαμία)
- πόνος στις αρθρώσεις
- περισσότερος χρόνος μέχρι να πήξει το αίμα σας
- υψηλότερο επίπεδο ενός δείκτη φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- περισσότερος χρόνος μέχρι να αρχίσουν να αναπτύσσονται τα εμφυτευμένα κύτταρα και να παράγουν φυσιολογικά κύτταρα αίματος (καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με το Casgevy

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύττωση) κατά την οποία κάποιοι τύποι λευκών αιμοσφαιρίων (ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα) συσσωρεύονται στα όργανα, προκαλώντας εκτεταμένη φλεγμονή και καταστροφή ιστών. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό που δεν οφείλεται σε λοίμωξη και δεν ανταποκρίνεται στα αντιβιοτικά, διόγκωση του ήπατος και/ή του σπλήνα, δερματικό εξάνθημα, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολο μωλωπισμό, χαμηλή αρτηριακή πίεση, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα
- δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να καθιστά απαραίτητη τη χορήγηση οξυγόνου για να σας βοηθήσει να αναπνεύσετε, ορισμένες φορές συνοδευόμενη από πόνο στο στήθος, πυρετό, ρίγη ή βήχα (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας)
- ένα σύνολο συμπτωμάτων τύπου πνευμονίας, όπως πυρετός, ρίγη, βήχας και προβλήματα με την αναπνοή, που παρουσιάζονται χωρίς σημεία λοίμωξης στον πνεύμονα (σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας)
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαμία)
- πονοκέφαλος
- αίσθημα όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή τσίμπημα σαν από βελόνες (παραίσθησία)
- ρινορραγία
- εξάνθημα
- μικροσκοπικές κόκκινες κηλίδες κάτω από το δέρμα
- πυρετός
- ρίγη
- περισσότερος χρόνος μέχρι να αρχίσουν να αναπτύσσονται τα εμφυτευμένα κύτταρα και να παράγουν φυσιολογικά κύτταρα αίματος (καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος)
- συμβάντα όπως ρίγη και αυξημένος καρδιακός ρυθμός τη στιγμή που σας χορηγείται το Casgevy (αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση)

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας**, εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες επιδεινωθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Casgevy

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς και νοσηλευτές.

Εφόσον αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί από εξειδικευμένο ιατρό ή νοσηλευτή, τα άτομα αυτά είναι υπεύθυνα για τη σωστή φύλαξη του φαρμάκου πριν από και κατά τη χρήση του, καθώς και για τη σωστή απόρριψή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε φιαλίδιο.

Φυλάσσετε στην κατάψυξη σε θερμοκρασία ίση με ή χαμηλότερη από -135 °C για έως και δύο χρόνια. Φυλάσσετε το(τα) φιαλίδιο(-α) στο κουτί μέχρι να είστε έτοιμοι για απόψυξη. Αποψύχετε ένα φιαλίδιο κάθε φορά. Μην αποψύχετε έως ότου είστε έτοιμοι για την έγχυση. Μην καταψύχετε εκ νέου μετά την απόψυξη. Μόλις αποψυχθεί, φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 25 °C) και εγχύστε εντός 20 λεπτών

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Casgevy

- Η δραστική ουσία είναι το exagamglogene autotemcel. Κάθε mL του Casgevy περιέχει $4-13 \times 10^6$ κύτταρα (βλαστοκύτταρα αίματος).
- Τα άλλα συστατικά είναι διάλυμα που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση κατεψυγμένων κυττάρων, το οποίο περιέχει νάτριο, διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και δεξτράνη 40. Βλέπε παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Casgevy».

Εμφάνιση του Casgevy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Casgevy είναι μια ημιδιαφανής διασπορά προς έγχυση. Το Casgevy παρέχεται σε φιαλίδια που περιέχουν 1,5 mL έως 20 mL. Ένα ή περισσότερα φιαλίδια συσκευάζονται σε κουτί. Ένα κουτί μπορεί να περιέχει έως και 9 φιαλίδια. Ο αριθμός των φιαλιδίων είναι συγκεκριμένος για τη δόση κάθε ασθενούς. Η δόση σας μπορεί να συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια και κουτιά.

Το ονοματεπώνυμό σας και η ημερομηνία γέννησής σας, καθώς και κωδικοποιημένες πληροφορίες που σας ταυτοποιούν ως τον λήπτη για τον οποίο προορίζεται το προϊόν είναι τυπωμένα σε κάθε κουτί και φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία
Τηλ.: +353 (0)1 761 7299

Παρασκευαστής:

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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/Тlf/Сími/Τηλ/Рuh:
+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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για αυτό το φάρμακο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ/του ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Για επαγγελματίες υγείας μόνο

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Casgevy προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Μην πραγματοποιείτε δειγματοληψία, τροποποιείτε ή ακτινοβολείτε το φαρμακευτικό προϊόν. Η ακτινοβολήση μπορεί να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Casgevy πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Παραλαβή και αποθήκευση του Casgevy

- Το Casgevy αποστέλλεται στο κέντρο θεραπείας μέσα σε κρυογονικό περιέκτη μεταφοράς.
- Επιβεβαιώνετε τα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στην(στις) ετικέτα(-ες) του προϊόντος και στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).
- Φυλάσσετε στη φάση ατμών υγρού αζώτου στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$ έως ότου είστε έτοιμοι για απόψυξη και χορήγηση.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Συντονίστε τον χρόνο απόψυξης και έγχυσης του Casgevy. Επιβεβαιώστε εκ των προτέρων τον χρόνο έγχυσης και προσαρμόστε τον χρόνο έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε το Casgevy να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν ο ασθενής είναι έτοιμος, καθώς το Casgevy πρέπει να χορηγηθεί εντός 20 λεπτών από την απόψυξη του φιαλιδίου. Αποψύχετε και χορηγείτε με έγχυση ένα φιαλίδιο κάθε φορά.
- Πριν από την απόψυξη, επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στο(στα) φιαλίδιο(-α) του Casgevy. Μην αποψύχετε τα φιαλίδια του Casgevy, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζονται.
- Μία δόση Casgevy μπορεί να περιέχεται σε ένα ή περισσότερα κρυοσυντηρημένα φιαλίδια ειδικά για τον ασθενή. Λάβετε υπόψη όλα τα φιαλίδια και επιβεβαιώστε για κάθε φιαλίδιο ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης, χρησιμοποιώντας το συνοδευτικό Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).
- Συγκεντρώστε τις προμήθειες που απαιτούνται για την απόψυξη και την άντληση του προϊόντος από το(τα) φιαλίδιο(-α). Με εξαίρεση το υδατόλουτρο, αυτές οι προμήθειες είναι μίας χρήσης. Συγκεντρώστε επαρκείς προμήθειες για κάθε φιαλίδιο που πρόκειται να χορηγηθεί:
 - Υδατόλουτρο
 - Τολύπια εμποτισμένα με οινόπνευμα
 - Προσαρμογέας φιαλιδίου (επιτρέπει την εξαγωγή χωρίς βελόνα)
 - Φίλτρο από ανοξείδωτο χάλυβα 18 μικρομέτρων (micron)
 - Σύριγγα luer-lock των 30 mL
 - Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (απαιτούνται 5 έως 10 mL για κάθε φιαλίδιο)
 - Σύριγγα luer-lock των 10 mL για έκπλυση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Απόψυξη των φιαλιδίων Casgevy

- Όταν η δόση συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια, αποψύχετε και χορηγείτε ένα φιαλίδιο κάθε φορά. Κατά την απόψυξη ενός φιαλιδίου, τα υπόλοιπα φιαλίδια πρέπει να παραμένουν υπό κρυογονική αποθήκευση στους $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Αποψύχετε κάθε φιαλίδιο στους 37°C χρησιμοποιώντας υδατόλουτρο. Βεβαιωθείτε ότι η θερμοκρασία του υδατόλουτρου δεν υπερβαίνει τους 40°C .
- Αποψύχετε κάθε φιαλίδιο κρατώντας το από τον λαιμό του φιαλιδίου και ανακινώντας το με ήπιες κινήσεις δεξιόστροφα και αριστερόστροφα. Αυτό μπορεί να διαρκέσει από 10 έως 15 λεπτά. Μην αφήνετε το φιαλίδιο χωρίς επίβλεψη κατά την απόψυξη.
- Η απόψυξη έχει ολοκληρωθεί όταν δεν υπάρχουν πλέον ορατοί παγοκρύσταλλοι στο φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε το φιαλίδιο από το υδατόλουτρο αμέσως μόλις αποψυχθεί.
- Το αποψυγμένο προϊόν θα πρέπει να έχει εμφάνιση ημιδιαφανούς εναιωρήματος κυττάρων ελεύθερου από ξένα σωματίδια.
- Εγχύστε εντός 20 λεπτών από την απόψυξη.
- Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.

Χορήγηση του Casgevy

Το Casgevy προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναφέρονται στο(στα) φιαλίδιο(-α) του Casgevy. Μην εγχύσετε το Casgevy, εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ειδική για τον ασθενή ετικέτα δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται.

Η δόση ενός ασθενούς μπορεί να συνίσταται σε πολλαπλά φιαλίδια. Πρέπει να χορηγηθούν όλα τα φιαλίδια. Πρέπει να εγχέεται ο συνολικός όγκος κάθε φιαλιδίου που παρέχεται. Εάν παρέχονται περισσότερα από ένα φιαλίδια, **χορηγήστε πλήρως κάθε φιαλίδιο, πριν προχωρήσετε στην απόψυξη και την έγχυση του επόμενου φιαλιδίου.**

1. Προσάρτηση του προσαρμογέα φιαλιδίου και του φίλτρου

- Αφαιρέστε την αποσπώμενη γλωττίδα του πώματος του φιαλιδίου. Καθαρίστε το διάφραγμα με ένα τολύπιο εμποτισμένο με οινόπνευμα.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα από την ακίδα του προσαρμογέα.
- Με τον αντίχειρα και τον δείκτη και των δύο χεριών σας, σπρώξτε τον προσαρμογέα μέσα στο διάφραγμα του φιαλιδίου, ασκώντας ίση πίεση μέχρι να ακούσετε έναν χαρακτηριστικό ήχο.
- Τραβήξτε προς τα πάνω τον προσαρμογέα μέχρι να αισθανθείτε ότι κλειδώνει.
- Συνδέστε το φίλτρο στον προσαρμογέα φιαλιδίου.

2. Αντληση του Casgevy από το φιαλίδιο

- Προσαρτήστε μία άδεια σύριγγα των 30 mL στο φίλτρο.
- Αντλήστε τον συνολικό όγκο του προϊόντος του φιαλιδίου.
- Αφαιρέστε τη σύριγγα με το προϊόν από το φίλτρο και αφήστε την στην άκρη.
- Αντλήστε 5–10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) στην άδεια σύριγγα των 10 mL.
- Προσαρτήστε τη σύριγγα με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου στο φίλτρο.
- Εγχύστε το διάλυμα χλωριούχου νατρίου και αφαιρέστε την άδεια σύριγγα από το φίλτρο. Απορρίψτε την άδεια σύριγγα.
- Προσαρτήστε τη σύριγγα με το προϊόν στο φίλτρο.
- Αντλήστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα του προϊόντος και, στη συνέχεια, αφαιρέστε τη σύριγγα από το φίλτρο.
- Η προαιρετική ετικέτα αναγνωριστικού κωδικού προϊόντος/ασθενούς μπορεί να αφαιρεθεί από το Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και να επικολληθεί στη σύριγγα.

3. Χορήγηση του Casgevy μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα

- Το Casgevy πρέπει να χορηγείται εντός 20 λεπτών από την απόψυξη του προϊόντος.
- Θα πρέπει να προηγείται επιβεβαίωση από δύο άτομα και επαλήθευση της ταυτότητας του ασθενούς παρακλινίως πριν από την έγχυση κάθε φιαλιδίου.
- Το Casgevy χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση bolus.
- Ο συνολικός όγκος του Casgevy που χορηγείται εντός μίας ώρας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,6 mL/kg.
- Μην χρησιμοποιείτε φίλτρο εν σειρά κατά την έγχυση του Casgevy.
- Μετά τη χορήγηση κάθε φιαλιδίου Casgevy, εκπλένετε την κύρια γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

Επαναλάβετε τα βήματα που αναφέρονται παραπάνω για κάθε ένα από τα υπόλοιπα φιαλίδια.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Casgevy πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το ακρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Casgevy (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.