

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Casgevy 4 - 13×10^6 células/ml dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Casgevy (exagamglogén autotemcel) es una población de células CD34⁺ autólogas modificadas genéticamente que contiene hemocitoblastos y células progenitoras (HCBCP) editadas *ex vivo* utilizando tecnología CRISPR/Cas9 en la región potenciadora específica eritroide del gen *BCL11A*.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial específico del paciente de Casgevy contiene exagamglogén autotemcel a una concentración dependiente del lote de células CD34⁺ autólogas modificadas genéticamente enriquecidas. El medicamento se acondiciona en uno o más viales que contienen una dispersión para perfusión de $4 - 13 \times 10^6$ células/ml de células CD34⁺ enriquecidas viables suspendidas en una solución de crioprotector.

Cada vial contiene de 1,5 a 20 ml de dispersión para perfusión.

La información cuantitativa del medicamento, incluido el número de viales (ver sección 6) a administrar, se presenta en la ficha de información del lote (LIS, por sus siglas en inglés) que se puede encontrar dentro de la tapa del recipiente criogénico utilizado para el transporte.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 50 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Una dispersión celular translúcida para perfusión sin partículas extrañas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

β-talasemia

Casgevy está indicado para el tratamiento de la β-talasemia dependiente de transfusiones (TDT) en pacientes a partir de 12 años para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

Anemia de células falciformes

Casgevy está indicado para el tratamiento de la anemia de células falciformes (ACF) grave en pacientes a partir de 12 años con crisis vasooclusivas recurrentes para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado y no se dispone de un donante de CMH emparentado histocompatible.

4.2 Posología y forma de administración

Casgevy debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado por un médico con experiencia en trasplantes de CMH y en el tratamiento de pacientes con hemoglobinopatías β , y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

Antes de iniciar la movilización, la aféresis y el acondicionamiento mieloablatoivo, se debe confirmar que el trasplante de células madre hematopoyéticas es apropiado para el paciente.

Posología

Casgevy está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en dosis únicas que contienen una dispersión para perfusión de células CD34⁺ viables en uno o más viales.

La dosis mínima recomendada de Casgevy es de 3×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal.

Para más información sobre la dosis, consulte la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta.

Movilización y aféresis

Los pacientes deben someterse a una movilización de CMH CD34⁺ seguida de aféresis para aislar las células CD34⁺ para la elaboración del medicamento.

Se debe maximizar la recogida de células CD34⁺ para la elaboración del medicamento durante cada ciclo de movilización y aféresis. Se deben recoger las células durante dos días consecutivos para la elaboración del medicamento por ciclo, si se tolera clínicamente. Se recomienda obtener un objetivo de recogida total de al menos 20×10^6 células CD34⁺/kg para la elaboración del medicamento. Las células recogidas se deben enviar para la elaboración del medicamento aunque no se alcance el objetivo de recogida total. Además, es necesario recoger al menos 2×10^6 células CD34⁺/kg para las células de rescate no modificadas de reserva. Si es necesario, se puede utilizar un tercer día de recogida de células para obtener las células de rescate de reserva.

Si no se alcanza la dosis mínima de Casgevy tras la elaboración inicial del medicamento, el paciente se tendrá que someter a ciclos adicionales de movilización y aféresis para obtener más células para la elaboración adicional del producto. Cada ciclo de movilización y aféresis debe estar separado por un mínimo de 14 días.

La recogida de reserva de $\geq 2 \times 10^6$ células CD34⁺/kg de células de rescate no modificadas se debe obtener del paciente y crioconservar antes del acondicionamiento mieloablatoivo y la perfusión con Casgevy.

Las células no modificadas pueden ser necesarias para el tratamiento de rescate en cualquiera de las siguientes situaciones: deterioro de Casgevy tras el inicio del acondicionamiento mieloablatoivo y antes de la perfusión de Casgevy; fracaso del injerto de neutrófilos; o pérdida del injerto tras la perfusión de Casgevy.

Ver sección 5.1 para una descripción de la pauta de movilización utilizada en el estudio clínico. Consultar la Ficha Técnica del medicamento o medicamentos de movilización antes del tratamiento con Casgevy.

β -talasemia

Antes del procedimiento de aféresis se recomienda que los pacientes reciban transfusiones de glóbulos rojos con objeto de mantener una concentración de hemoglobina (Hb) total ≥ 11 g/dl.

Anemia de células falciformes

Antes de la aféresis, se recomienda que los pacientes reciban intercambio de glóbulos rojos o transfusiones simples con objeto de mantener los niveles de hemoglobina S (HbS) < 30 % de la Hb total mientras se mantiene una concentración de Hb total ≤ 11 g/dl.

Las terapias modificadoras de la enfermedad (p. ej., hidroxiurea/hidroxycarbamida, crizanlizumab, voxelotor) se deben interrumpir 8 semanas antes del inicio previsto de la movilización y el acondicionamiento.

No se debe administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para la movilización en pacientes con anemia de células falciformes.

Acondicionamiento pretratamiento

Se debe administrar un acondicionamiento mieloablativo completo antes de la perfusión de Casgevy. El acondicionamiento no se debe iniciar hasta que el centro de tratamiento autorizado haya recibido el número completo de viales que constituyen la dosis completa de Casgevy, y se haya confirmado la disponibilidad de los viales de reserva de células CD34⁺ no modificadas. Ver sección 5.1 para una descripción de la pauta de acondicionamiento utilizada en el estudio clínico. Consulte la Ficha Técnica para conocer el medicamento o medicamentos mieloablativos de acondicionamiento antes del tratamiento.

β -talasemia

Se recomienda que los pacientes mantengan una concentración de Hb total ≥ 11 g/dl durante 60 días antes del acondicionamiento mieloablativo.

Anemia de células falciformes

Se recomienda que los pacientes reciban intercambio de glóbulos rojos o transfusiones simples durante al menos las 8 semanas anteriores al inicio del acondicionamiento mieloablativo con el objetivo de mantener niveles de HbS < 30 % de la Hb total mientras se mantiene una concentración de Hb total ≤ 11 g/dl. Al inicio de los intercambios de glóbulos rojos o de las transfusiones simples, se deben interrumpir las terapias modificadoras de la enfermedad (p. ej., hidroxiurea/hidroxycarbamida, crizanlizumab, voxelotor).

La terapia con quelantes de hierro se debe interrumpir al menos 7 días antes del acondicionamiento mieloablativo.

También se debe considerar la profilaxis para las convulsiones. Consulte la Ficha Técnica del medicamento de acondicionamiento mieloablativo utilizado para obtener información sobre las interacciones farmacológicas.

Se debe considerar la profilaxis para la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)/síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, según las guías institucionales.

Antes de iniciar la pauta de acondicionamiento mieloablativo, se debe confirmar la disponibilidad del conjunto completo de viales que constituyen la dosis de Casgevy y de las células de rescate no modificadas. Consulte la ficha de información del lote (LIS) suministrada con el envío del producto para confirmar el número de viales y la dosis total de Casgevy.

Premedicación

Se recomienda administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina, o medicamentos equivalentes, según las guías institucionales, antes de la perfusión de Casgevy para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes a partir de 35 años de edad

No se ha estudiado Casgevy en pacientes >35 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Casgevy en esta población. Se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento en los pacientes individuales frente a los riesgos del trasplante de CMH.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Casgevy en pacientes con insuficiencia renal, definida como un filtrado glomerular estimado <60 ml/min/1,73 m². No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Casgevy en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Casgevy en pacientes <12 años. No se dispone de datos.

Pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC)

Casgevy no se ha estudiado en pacientes con VIH-1, VIH-2, VHB o VHC. Se debe realizar una prueba de detección del VIH-1, VIH-2, VHB y VHC y de cualquier otro agente infeccioso de acuerdo con las guías locales antes de la recogida de células para la elaboración del medicamento. Casgevy no se debe utilizar en pacientes con infecciones activas por VIH-1, VIH-2, VHB o VHC.

Pacientes con trasplante de CMH previo

No se ha estudiado Casgevy en pacientes que hayan recibido previamente un trasplante alogénico o autólogo de CMH. No se recomienda el tratamiento con Casgevy en estos pacientes.

Forma de administración

Casgevy se administra por vía intravenosa únicamente.

Tras la finalización de la pauta de acondicionamiento mieloablativo, debe transcurrir un mínimo de 48 horas antes de la perfusión de Casgevy. Casgevy se debe administrar entre un mínimo de 48 horas y un máximo de 7 días tras la última dosis de acondicionamiento mieloablativo.

Antes de la descongelación y la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en el (los) vial(es) de Casgevy y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de viales que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en la ficha de información del lote (LIS) (ver sección 4.4).

Casgevy se administra en bolo intravenoso mediante un catéter venoso central. La perfusión de Casgevy se debe completar lo antes posible y como máximo 20 minutos después de la descongelación.

En caso de que se suministre más de un vial, **se deben administrar todos los viales**. Se debe perfundir todo el volumen de cada vial.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Casgevy, ver sección 6.6.

Tras la administración de Casgevy

Tras la perfusión de Casgevy, se deben seguir los procedimientos normalizados para la supervisión y el tratamiento de los pacientes tras un trasplante de CMH, incluido un control de los hemogramas completos y las necesidades de transfusión.

Se deben irradiar los hemoderivados necesarios en los 3 primeros meses tras la perfusión de Casgevy.

Puede ser necesario reiniciar el tratamiento con quelantes del hierro tras la perfusión de Casgevy. Se debe evitar el uso de quelantes del hierro no mielosupresores durante al menos 3 meses y el uso de quelantes del hierro mielosupresores durante al menos 6 meses tras la perfusión de Casgevy. La flebotomía se puede utilizar en lugar de quelantes del hierro, cuando sea adecuado (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones a los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones de los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo.

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Casgevy está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Casgevy no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y de la ficha de información del lote (LIS) no coincide con la identidad del paciente.

Transmisión de agentes infecciosos

Aunque Casgevy se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas y endotoxinas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Casgevy deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Reacciones de hipersensibilidad

Existe la posibilidad de presentar reacciones de hipersensibilidad con Casgevy, incluidas las debidas a Cas9. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido (DMSO) o dextrano 40 presentes en Casgevy. Se debe vigilar atentamente a los

pacientes durante y después de la perfusión. Se deben supervisar las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y se debe realizar un seguimiento de cualquier síntoma antes del inicio de la perfusión y aproximadamente cada 30 minutos desde que se perfunde el primer vial de Casgevy hasta 2 horas después de la perfusión del último vial de Casgevy.

Posible fracaso del injerto de neutrófilos

El fracaso del injerto de neutrófilos es un riesgo posible en el trasplante de células madre hematopoyéticas, definido como la no consecución del injerto de neutrófilos tras la perfusión de Casgevy y que requiere el uso de células CD34⁺ de rescate no modificadas. Se debe supervisar el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de los pacientes y se deben tratar las infecciones de acuerdo con las guías de referencia y el criterio médico. En caso de fracaso del injerto de neutrófilos, los pacientes deben recibir una perfusión de células CD34⁺ de rescate (ver sección 4.8).

Retraso del injerto de plaquetas

Se han observado medianas de tiempo mayores hasta el injerto de plaquetas con el tratamiento de Casgevy en comparación con el trasplante alogénico de CMH. Existe un mayor riesgo de hemorragia hasta la consecución del injerto de plaquetas.

Se debe supervisar a los pacientes para detectar hemorragias de acuerdo con las guías de referencia y el criterio médico. Se deben realizar recuentos frecuentes de plaquetas hasta la consecución del injerto de plaquetas y la recuperación de las plaquetas. La determinación del recuento de células sanguíneas y otras pruebas apropiadas se deben realizar siempre que aparezcan síntomas clínicos que indiquen una hemorragia (ver sección 4.8).

Riesgo de insuficiente movilización/aféresis en pacientes con ACF

Los pacientes con ACF pueden requerir más ciclos de movilización y aféresis en comparación con los pacientes con TDT y tienen un mayor riesgo de no conseguir suficiente movilización/aféresis. Ver sección 4.2 para obtener información relativa al objetivo de recogida total de células CD34⁺ recomendado. Ver sección 5.1 para obtener información sobre el número medio de ciclos de movilización y aféresis, y las tasas globales de interrupción.

Oncogénesis relacionada con la modificación de genes

No se han notificado casos de mielodisplasia, leucemia o linfoma en los estudios clínicos con Casgevy. Existe un riesgo teórico de oncogénesis relacionada con la modificación de genes. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes al menos una vez al año (incluido un hemograma completo) durante 15 años después del tratamiento con Casgevy. Si se detectan mielodisplasia, leucemia o linfoma, se debe poner en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización para determinar las muestras apropiadas para el análisis.

Inmunogenicidad

No se observaron reacciones mediadas por el sistema inmunitario en los estudios clínicos con Casgevy. Se desconoce si los anticuerpos preformados frente a Cas9, incluso tras una infección reciente por *Streptococcus pyogenes*, podrían dar lugar a reacciones mediadas por el sistema inmunitario y/o a la eliminación de células con Cas9 residual.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Casgevy no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Seguimiento a largo plazo

Se debe supervisar a los pacientes anualmente (incluidos los hemogramas completos) de acuerdo con las directrices estándar y el criterio médico. Se espera que se incluyan pacientes en un programa de seguimiento a largo plazo para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Casgevy.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene entre 5,3 mg y 70 mg de sodio por vial equivalente al 0,3-4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener en cuenta la interacción farmacológica de los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo.

No se han realizado estudios de interacciones formales. No se espera que Casgevy interactúe con la familia de enzimas del citocromo P450 hepático ni con los transportadores de fármacos.

El uso de hidroxurea/hidroxycarbamida se debe interrumpir al menos 8 semanas antes del inicio de la movilización y el acondicionamiento. No hay experiencia sobre el uso de hidroxurea/hidroxycarbamida tras la perfusión de Casgevy.

Se debe interrumpir el uso de voxelotor y crizanlizumab al menos 8 semanas antes del inicio de la movilización y el acondicionamiento, ya que no se conoce su potencial de interacción con los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo.

Los quelantes del hierro se deben interrumpir al menos 7 días antes del inicio del acondicionamiento mieloablativo debido a la posible interacción con el medicamento de acondicionamiento. Algunos quelantes de hierro son mielosupresores. Se debe evitar el uso de quelantes de hierro no mielosupresores durante al menos 3 meses y el uso de quelantes de hierro mielosupresores durante al menos 6 meses tras la perfusión de Casgevy. Se puede utilizar la flebotomía en lugar de quelantes de hierro, cuando sea adecuado.

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con Casgevy. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de las pautas de acondicionamiento, durante el tratamiento con Casgevy y hasta la recuperación hematológica después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Antes del inicio de cada ciclo de movilización se debe confirmar que la prueba de embarazo en suero es negativa y se debe volver a confirmar antes del acondicionamiento mieloablativo. Los datos relativos a la exposición son insuficientes para proporcionar una recomendación precisa sobre la duración de la anticoncepción tras el tratamiento con Casgevy. Las mujeres en edad fértil y los hombres capaces de engendrar un hijo deben utilizar un método anticonceptivo efectivo desde el inicio de la movilización hasta al menos 6 meses después de la administración del acondicionamiento mieloablativo. Consulte también la Ficha Técnica del medicamento de acondicionamiento mieloablativo.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de exagamglogén autotemcel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales con exagamglogén autotemcel para evaluar si puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se desconoce si exagamglogén autotemcel tiene el potencial de transferirse al feto. No debe utilizarse Casgevy durante el embarazo debido al riesgo asociado al acondicionamiento mieloablativo. Se debe comentar el embarazo tras la perfusión de Casgevy con el médico responsable (ver información sobre anticoncepción más arriba).

Lactancia

Se desconoce si exagamglogén autotemcel se excreta en la leche materna o se transfiere al niño lactante. No se dispone de datos.

Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo para obtener información sobre su uso durante la lactancia. Debido a los riesgos potenciales asociados al acondicionamiento mieloablativo, se debe interrumpir la lactancia materna durante el acondicionamiento.

La decisión de dar el pecho después del tratamiento con Casgevy se debe comentar con el médico responsable del tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño frente a cualquier acontecimiento adverso posible de Casgevy o de la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de exagamglogén autotemcel en la fertilidad humana. No se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina en estudios con animales. Se dispone de datos relativos al riesgo de infertilidad con el acondicionamiento mieloablativo. Por lo tanto, se aconseja considerar las opciones de preservación de la fertilidad como la criopreservación de semen u óvulos antes del tratamiento, si es posible.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Casgevy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Se debe tener en cuenta el efecto de los medicamentos de movilización y acondicionamiento mieloablativo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Casgevy se evaluó en dos estudios abiertos de un solo grupo (estudio 111 y estudio 121) y en un estudio de seguimiento a largo plazo (estudio 131), en los que 97 pacientes adolescentes y adultos con TDT o ACF fueron tratados con Casgevy.

El tratamiento con Casgevy fue precedido por la movilización de sangre periférica con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plerixafor en los pacientes con TDT y plerixafor solo en los pacientes con ACF, seguido de aféresis y acondicionamiento mieloablativo con busulfán.

El perfil de seguridad fue, en general, coherente con el esperado para el acondicionamiento mieloablativo con busulfán y el trasplante de CMH tras la movilización y la aféresis.

La mediana (mín.; máx.) de duración del seguimiento tras la administración de Casgevy fue de 22,8 (2,1; 51,1) meses para los pacientes con TDT (N = 54) y de 17,5 (1,2; 46,2) meses para los pacientes con ACF (N = 43).

Se produjeron reacciones adversas graves atribuidas a Casgevy en 2 (3,7 %) pacientes con TDT: 1 (1,9 %) paciente con linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática y cefalea; 1 (1,9 %) paciente con retraso del injerto y trombocitopenia. Ningún paciente con ACF presentó reacciones adversas graves atribuidas a Casgevy.

Se produjo una reacción adversa grave potencialmente mortal de hemorragia cerebelosa en 1 (1,9 %) paciente con TDT y se atribuyó al acondicionamiento mieloablativo con busulfán.

Un paciente (2,3 %) con ACF falleció debido a una infección por COVID-19 y posterior insuficiencia respiratoria. El episodio no estaba relacionado con Casgevy.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las Tablas 1, 2, 3 y 4 son listas de reacciones adversas atribuidas a la movilización/aféresis con G-CSF y plerixafor, a la movilización/aféresis con plerixafor únicamente, al acondicionamiento mieloablativo con busulfán y a Casgevy, respectivamente, que presentaron los pacientes con TDT y ACF en los estudios clínicos con Casgevy.

Tabla 1: Reacciones adversas atribuidas a la movilización/aféresis en pacientes con TDT que recibieron G-CSF y plerixafor (N = 59)

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitosis, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, hipoestesia oral
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, pirexia

* El dolor musculoesquelético incluyó dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

Tabla 2: Reacciones adversas atribuidas a la movilización/aféresis en pacientes con ACF que recibieron plerixafor (N = 58)

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia de células falciformes con crisis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperfosfatemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síndrome agudo de pecho

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal*, náuseas, vómitos	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético†	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, fatiga

* El dolor abdominal incluyó dolor en la zona superior del abdomen.

† El dolor musculoesquelético incluyó dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

Tabla 3: Reacciones adversas atribuidas al acondicionamiento mieloablativo con busulfán en pacientes con TDT y ACF (N = 97)*

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Neumonía, sepsis, sepsis por <i>Klebsiella</i> , candidiasis oral, foliculitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, anemia, linfopenia†, leucopenia	Pancitopenia, reticulocitopenia, esplenomegalia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia, retención de líquidos, hipofosfatemia	Hipoalbuminemia, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Hemorragia cerebelosa, hidrocefalia, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica, neuralgia, disgeusia
Trastornos oculares		Visión borrosa, ojo seco
Trastornos cardíacos		Taquicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, dolor orofaríngeo	Fallo respiratorio, síndrome de neumonía idiopática, hipoxia, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Mucositis‡, náuseas, vómitos, dolor abdominal§, diarrea, estreñimiento, gastritis	Colitis, dispepsia, hemorragia gingival, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hematemesis, esofagitis, disfagia, inflamación gastrointestinal, hematoquecia, ulceración de la boca
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad hepática por oclusión venosa, hiperbilirrubinemia, alanina aminotransferasa elevada	Aspartato aminotransferasa elevada, hepatomegalia, gamma-glutamilttransferasa elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la pigmentación#, exfoliación de la piel, alopecia, petequias, piel seca, erupción**	Prurito, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético††	Artralgia
Trastornos renales y urinarios		Disuria, hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Amenorrea, hemorragia intermenstrual, dolor vulvovaginal, dismenorrea, menstruación irregular, menopausia prematura

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, fatiga	Dolor
Exploraciones complementarias	Peso disminuido	Razón normalizada internacional aumentada, proteína C reactiva elevada, peso aumentado
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Prendimiento retrasado del injerto, hematoma subcutáneo, abrasión cutánea, laceración cutánea

* La frecuencia se basa en la incidencia más alta del estudio 111 en los pacientes con TDT o del estudio 121 en los pacientes con ACF.

† La linfopenia incluyó linfocitos CD4 disminuidos y recuento de linfocitos disminuido.

‡ La mucositis incluyó inflamación anal, inflamación de mucosa, inflamación faríngea y estomatitis.

§ El dolor abdominal incluyó molestia abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, sensibilidad abdominal y malestar epigástrico.

El trastorno de la pigmentación incluyó pigmentación ungueal, hiperpigmentación de la piel e hipopigmentación de la piel.

** La erupción incluyó dermatitis, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular y erupción papular.

†† El dolor musculoesquelético incluyó dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico y dolor en una extremidad.

Tabla 4: Reacciones adversas atribuidas a Casgevy en pacientes con TDT y ACF (N = 97)*

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia ^{†‡}	Trombocitopenia [†] , neutropenia [†] , anemia [†] , leucopenia [†]
Trastornos del sistema inmunológico		Linfocitopenia hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipocalcemia [†]
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea [†] , parestesia
Trastornos cardíacos		Taquicardia [†]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de neumonía idiopática [†] , epistaxis [†]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^{†,§} , petequias [†]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Escalofríos [†] , pirexia [†]
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Prendimiento retrasado del injerto [†] , reacciones relacionadas con la perfusión [#]

* La frecuencia se basa en la incidencia más alta del estudio 111 en los pacientes con TDT o del estudio 121 en los pacientes con ACF.

† Al menos un episodio también se atribuyó al acondicionamiento mieloablativo con busulfán.

‡ La linfopenia incluyó linfocitos CD4 disminuidos y recuento de linfocitos disminuido.

§ La erupción incluyó dermatitis.

Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyeron escalofríos, taquicardia sinusal y taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Injerto de plaquetas

El injerto de plaquetas se definió como 3 determinaciones consecutivas de recuentos de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$ en los pacientes con TDT y 3 determinaciones consecutivas de recuentos de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ en los pacientes con ACF, obtenidas en 3 días diferentes tras la perfusión de

Casgevy sin administrar transfusiones de plaquetas durante 7 días. Todos los pacientes lograron el injerto de plaquetas.

En el estudio 111, la mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de plaquetas en los pacientes con TDT fue de 44 (20; 200) días (n = 53), con un último paciente que logró el injerto de plaquetas después del momento del análisis provisional. La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de plaquetas fue de 45 (20; 199) días en los pacientes adolescentes y de 40 (24; 200) días en los pacientes adultos. Los pacientes sin bazo tuvieron una mediana de tiempo hasta el injerto de plaquetas más temprana que los pacientes con bazo intacto. La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de plaquetas fue de 34,5 (20; 78) días en los pacientes sin bazo y de 46 (27; 200) días en los pacientes con bazo intacto.

En el estudio 121, la mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de plaquetas en los pacientes con ACF fue de 35 (23; 126) días (n = 43). La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de plaquetas fue de 44,5 (23; 81) días en los pacientes adolescentes y de 32 (23; 126) días en los pacientes adultos.

No se observó ninguna relación entre los episodios hemorrágicos y el tiempo hasta el injerto de plaquetas tras el tratamiento con Casgevy.

Injerto de neutrófilos

El injerto de neutrófilos se definió como 3 determinaciones consecutivas del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 500 células/ μ l en 3 días diferentes tras la perfusión de Casgevy, sin uso de células CD34⁺ de rescate no modificadas. Todos los pacientes consiguieron el injerto de neutrófilos y ningún paciente recibió células CD34⁺ de rescate.

En el estudio 111, la mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de neutrófilos en los pacientes con TDT fue de 29 (12; 56) días (n = 54). La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de neutrófilos fue de 31 (19; 56) días en los pacientes adolescentes y de 29 (12; 40) días en los pacientes adultos.

En el estudio 121, la mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de neutrófilos en los pacientes con ACF fue de 27 (15; 40) días (n = 43). La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta el injerto de neutrófilos fue de 28 (24; 40) días en los pacientes adolescentes y de 26 (15; 38) días en los pacientes adultos.

No se observó ninguna relación entre las infecciones y el tiempo hasta el injerto de neutrófilos.

Población pediátrica

La seguridad de Casgevy se evaluó en 31 pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años con TDT o ACF. La mediana (mín.; máx.) de edad de los pacientes adolescentes con TDT fue de 14 (12; 17) años, y la de los pacientes con ACF fue de 15 (12; 17) años. La mediana (mín.; máx.) de duración del seguimiento fue de 19,6 (2,1; 26,6) meses para los pacientes adolescentes con TDT y de 14,7 (2,5; 18,7) meses para los pacientes adolescentes con ACF. El perfil de seguridad fue, por lo general, coherente entre los pacientes adolescentes y adultos. Los tiempos hasta el injerto fueron similares en los pacientes adolescentes y adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobre dosis

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, otros agentes hematológicos, código ATC: B06AX05

Mecanismo de acción

Casgevy es una terapia celular compuesta por una población de células CD34⁺ que contiene hemocitoblastos y células progenitoras (HCBCP) editadas *ex vivo* mediante la tecnología CRISPR/Cas9. El ARN guía altamente específico permite a CRISPR/Cas9 realizar una rotura precisa en la doble cadena de ADN en el sitio de unión del factor de transcripción crítico (GATA1) en la región potenciadora específica eritroide del gen *BCL11A*. Como consecuencia de la modificación, la unión de GATA1 se interrumpe irreversiblemente y se reduce la expresión de BCL11A. La reducción de la expresión de BCL11A produce un aumento de la expresión de γ -globina y de la producción de proteína de hemoglobina fetal (HbF) en las células eritroides, abordando la ausencia de globina en la β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y la globina aberrante en la anemia de células falciformes (ACF), que son las causas subyacentes de la enfermedad. En los pacientes con TDT, se espera que la producción de γ -globina corrija el desequilibrio entre la α -globina y no α -globina, reduciendo así la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis, y aumentando los niveles de hemoglobina total. En los pacientes con ACF grave, se espera que la expresión de HbF reduzca la concentración intracelular de HbS, impidiendo que los glóbulos rojos se vuelvan falciformes.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de Casgevy en pacientes adolescentes y adultos con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) o anemia de células falciformes (ACF) en dos estudios abiertos de un solo grupo (estudio 111 y estudio 121) y en un estudio de seguimiento a largo plazo (estudio 131).

β -talasemia dependiente de transfusiones

El estudio 111 es un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo, en curso, para evaluar la seguridad y eficacia de Casgevy en pacientes adultos y adolescentes con β -talasemia dependiente de transfusiones. Tras completar 24 meses de seguimiento en el estudio 111, se invitó a los pacientes a inscribirse en el estudio 131, un estudio de seguridad y eficacia a largo plazo en curso.

Los pacientes eran aptos para el estudio si habían necesitado al menos 100 ml/kg/año o 10 unidades/año de transfusiones de glóbulos rojos en los 2 años anteriores a la inscripción. Los pacientes también debían tener una puntuación ≥ 80 % en la escala funcional de Lansky o Karnofsky.

Se excluyó del estudio a los pacientes si disponían de un donante de CMH emparentado histocompatible. Se excluyó del estudio a los pacientes con niveles de hierro muy elevados en el corazón (es decir, pacientes con T2* cardíaco inferior a 10 ms por resonancia magnética [RM]) o enfermedad hepática avanzada. Se realizó una RM de hígado a todos los pacientes. A los pacientes con resultados de RM que indicaran un contenido de hierro en el hígado ≥ 15 mg/g se les realizó una biopsia hepática para una evaluación adicional. Los pacientes con una biopsia hepática que indicara fibrosis o cirrosis en puente fueron excluidos.

De los 59 pacientes que empezaron la movilización en el estudio 111, 3 pacientes (5,1 %) abandonaron el estudio antes de la perfusión de Casgevy. En los 3 casos, retiraron el consentimiento.

En la Tabla 5 se muestran las características demográficas y basales clave de (1) todos los pacientes incluidos en el estudio 111 y (2) todos los pacientes perfundidos con Casgevy en dicho estudio.

Tabla 5: Características demográficas y basales del estudio 111

Características demográficas y basales	Casgevy Pacientes incluidos (N = 59) [§]	Pacientes perfundidos con Casgevy [†] (N = 54)
Edad, n (%)		
Adultos (≥18 y ≤35 años)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Adolescentes (≥12 y <18 años)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Todas las edades (≥12 y ≤35 años)		
Mediana (mín.; máx.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Sexo, n (%)		
Mujer	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Hombre	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Raza, n (%)		
Asiática	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Blanca	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Multirracial	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Otra	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
No recogida	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotipo, n (%)		
β ⁰ / tipo β ^{0‡}	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
No β ⁰ /tipo β ⁰	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Volumen anualizado basal de transfusiones de glóbulos rojos (ml/kg)		
Mediana (mín.; máx.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Episodios anualizados basales de transfusiones de glóbulos rojos		
Mediana (mín.; máx.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Bazo intacto, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Concentración basal de hierro en el hígado (mg/g)		
Mediana (mín.; máx.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
T2* de hierro cardiaco basal (ms)		
Mediana (mín.; máx.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Ferritina sérica basal (pmol/l)		
Mediana (mín.; máx.)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

[§] N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado.

[†] Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023, con 54 pacientes tratados con Casgevy y 2 pacientes a la espera de recibir la perfusión de Casgevy.

[‡] Producción endógena de β-globina de baja a nula (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 e IVS-I-110/IVS-I-110).

Movilización y aféresis

Para mantener una concentración de Hb total ≥11 g/dl, los pacientes se sometieron a transfusiones de glóbulos rojos antes de la movilización y la aféresis, y continuaron recibiendo transfusiones hasta el inicio del acondicionamiento mieloablativo.

Para movilizar las células madre para la aféresis, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a los pacientes del estudio 111. A los pacientes con bazo se les administró una dosis planificada de 5 mcg/kg de G-CSF aproximadamente cada 12 horas mediante inyección intravenosa o subcutánea durante 5 a 6 días. A los pacientes esplenectomizados se les administró una dosis planificada de 5 mcg/kg de G-CSF una vez al día durante 5 a 6 días. La dosis se aumentó a cada 12 horas en los pacientes esplenectomizados si no aumentaban los recuentos de glóbulos blancos o de CD34⁺ en sangre periférica. Tras 4 días de administración de G-CSF, todos los pacientes recibieron plerixafor a una dosis planificada de 0,24 mg/kg administrada mediante inyección subcutánea aproximadamente entre 4 y 6 horas antes de cada aféresis programada. La aféresis se llevó a cabo

durante un máximo de 3 días consecutivos para alcanzar el objetivo de recogida de células para la elaboración de Casgevy y para las células CD34⁺ de rescate no modificadas. La media (DE) y la mediana (mín.; máx.) del número de ciclos de movilización y aféresis necesarios para la elaboración de Casgevy y para la recogida de células CD34⁺ de rescate fueron de 1,3 (0,7) y 1 (1; 4), respectivamente.

Acondicionamiento pretratamiento

Todos los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo completo con busulfán antes del tratamiento con Casgevy. Se administró busulfán durante 4 días consecutivos por vía intravenosa mediante un catéter venoso central a una dosis inicial planificada de 3,2 mg/kg/día una vez al día o 0,8 mg/kg cada 6 horas. Se determinaron los niveles plasmáticos de busulfán mediante muestreos sanguíneos seriados y se ajustó la dosis para mantener la exposición en el intervalo objetivo. Para la administración una vez al día, la exposición acumulativa objetivo de busulfán en cuatro días fue de 82 mg*h/l (intervalo: 74 a 90 mg*h/l), correspondiente a un AUC_{0-24h} de 5000 µM*min (intervalo: 4500 a 5500 µM*min). Para la administración cada 6 horas, la exposición acumulativa objetivo de busulfán en cuatro días fue de 74 mg*h/l (intervalo: 59 a 89 mg*h/l), correspondiente a un AUC_{0-6h} de 1125 µM*min (intervalo: 900 a 1350 µM*min).

Todos los pacientes recibieron profilaxis anticonvulsiva con agentes distintos de la fenitoína antes de iniciar el acondicionamiento con busulfán. La fenitoína no se utilizó para la profilaxis anticonvulsiva debido a su inducción del citocromo P450 y al consiguiente aumento del aclaramiento del busulfán.

Se administró profilaxis para la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH)/síndrome de obstrucción sinusoidal hepática según las guías institucionales.

Administración de Casgevy

Se administró Casgevy a los pacientes con una mediana (mín.; máx.) de dosis de 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ células/kg en perfusión intravenosa. Se administró un antihistamínico y un antipirético a todos los pacientes antes de la perfusión de Casgevy.

Tras la administración de Casgevy

No se recomendaba la administración de G-CSF durante los primeros 21 días tras la perfusión de Casgevy. Dado que Casgevy es una terapia autóloga, no se requirieron inmunosupresores tras el acondicionamiento mieloablativo inicial.

Resultados de eficacia: β-talasemia

Se realizó un análisis provisional con 42 pacientes tratados con Casgevy y aptos para el análisis de eficacia principal. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los sujetos que habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. En el momento del análisis provisional se había incluido a 59 pacientes y se había administrado Casgevy a 54 pacientes. La mediana (mín.; máx.) de duración total del seguimiento fue de 22,8 (2,1; 51,1) meses desde el momento de la perfusión de Casgevy.

La eficacia de Casgevy se analizó en función de la evaluación de los pacientes con al menos 16 meses de seguimiento. La variable principal fue la proporción de pacientes que lograron la independencia transfusional durante 12 meses consecutivos (IT12), definida como el mantenimiento de una Hb media ponderada ≥9 g/dl sin transfusiones de glóbulos rojos durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento en los primeros 24 meses tras la perfusión de Casgevy en el estudio 111, evaluada a partir de 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la enfermedad de TDT.

Los datos de eficacia se presentan en la Tabla 6 y la Tabla 7. La Tabla 6 muestra la variable principal para (1) todos los pacientes incluidos en el estudio 111 y (2) todos los pacientes perfundidos con Casgevy en dicho estudio. La Tabla 7 muestra las variables secundarias para los pacientes perfundidos con Casgevy en el estudio 111.

Tabla 6: Resultado de la variable principal de eficacia en los pacientes con TDT

Variable principal	Casgevy Pacientes incluidos* (N = 45) [†]	Pacientes perfundidos con Casgevy* (N = 42) [‡]
Proporción de pacientes que alcanzaron la IT12 [§] n (%) (IC del 95 %)	39 (86,7 %) (73,2%; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5%; 98,5 %)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado y excluye a los pacientes que estaban a la espera de recibir Casgevy en el momento del análisis o a los pacientes que aún no eran evaluables para la variable principal de eficacia.

[‡] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los sujetos que habían sido perfundidos con Casgevy y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con Casgevy, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de Casgevy también fueron incluidos en este conjunto.

[§] La IT12 se define como el mantenimiento de una Hb media ponderada ≥ 9 g/dl sin transfusiones de glóbulos rojos durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento después de la perfusión de Casgevy. La evaluación de la IT12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la enfermedad de TDT.

Tabla 7: Resultados de las variables secundarias de eficacia en los pacientes con TDT

Variables secundarias	Pacientes perfundidos con Casgevy* (N = 42) [†]
Duración del periodo de independencia transfusional en pacientes que logran la IT12 (meses) n Mediana (mín.; máx.)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Hb total (g/dl) en el mes 6 n Media (DE)	42 12,1 (2,0)
en el mes 24 n Media (DE)	23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) en el mes 6 n Media (DE)	42 10,8 (2,8)
en el mes 24 n Media (DE)	23 11,5 (2,7)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

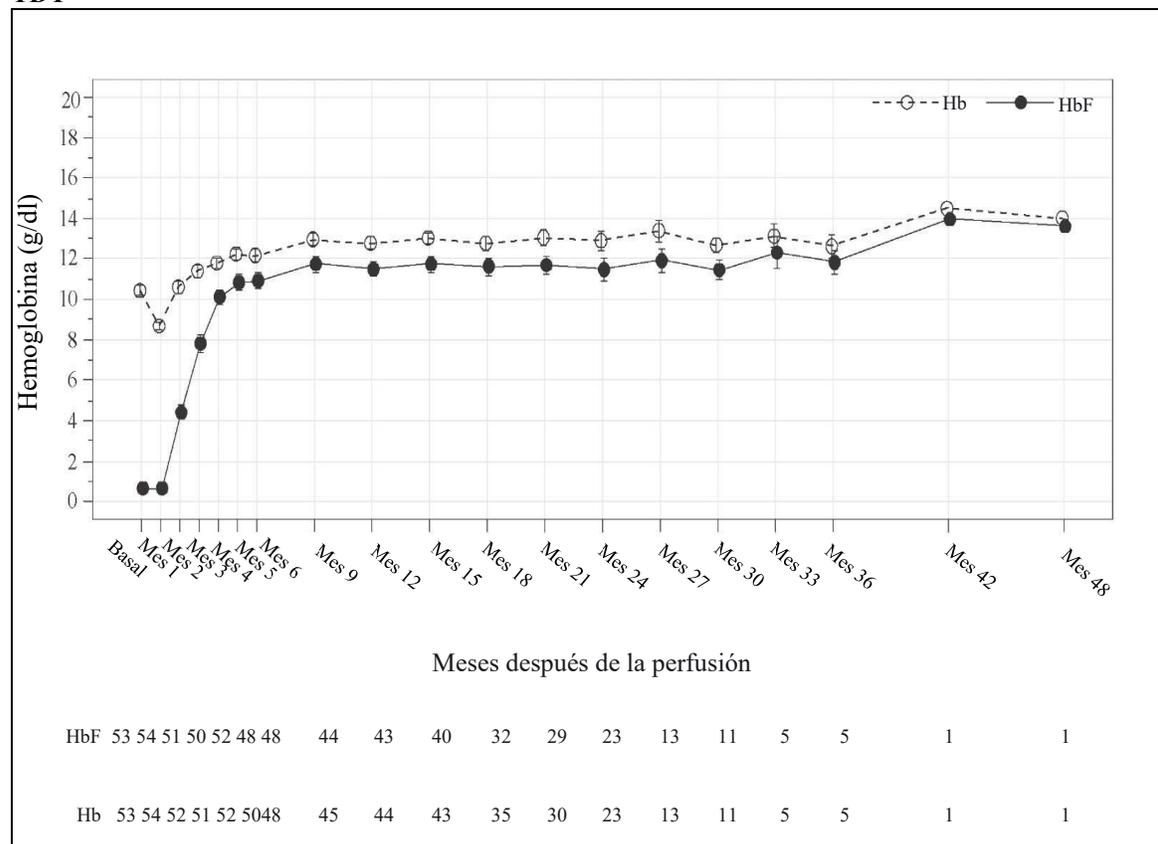
[†] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con Casgevy y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con Casgevy, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de Casgevy también fueron incluidos en este conjunto.

DE: desviación estándar.

Todos los pacientes que alcanzaron la IT12 mantuvieron la independencia transfusional, con una mediana (mín.; máx.) de duración de la independencia transfusional de 22,3 (13,5; 48,1) meses y niveles de Hb total medios ponderados normales (media [DE] 13,2 [1,4] g/dl). La mediana (mín.; máx.) de tiempo hasta la última transfusión de glóbulos rojos en los pacientes que alcanzaron la IT12 fue de 28 (11; 91) días tras la perfusión de Casgevy. Tres pacientes no alcanzaron la IT12. Estos pacientes presentaron reducciones en la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos con el tiempo y posteriormente dejaron de recibir transfusiones entre 12,2 y 21,6 meses después de la perfusión de Casgevy, lo que es coherente con una recuperación hematopoyética más lenta en general.

En la Figura 1 se proporcionan los niveles de Hb total (g/dl) y HbF (g/dl) a lo largo del tiempo de todos los pacientes que recibieron Casgevy para el tratamiento de la β -talasemia.

Figura 1: Niveles medios de Hb total (g/dl) y HbF (g/dl) a lo largo del tiempo en pacientes con TDT



Los valores medios se representan en la línea, la media + error estándar (SE) y los valores SE medios se representan como barras en cada visita. El número de pacientes con valores disponibles en las visitas correspondientes se muestra debajo de la figura.

Se observaron aumentos en los niveles medios (DE) de Hb total y HbF ya en el mes 3 después de la perfusión de Casgevy y continuaron aumentando hasta 12,2 (2,0) g/dl y 10,9 (2,7) g/dl, respectivamente, en el mes 6. A partir del mes 6, los niveles de Hb total y HbF se mantuvieron, con HbF comprendiendo $\geq 88\%$ de la Hb total.

Todos los pacientes que alcanzaron la IT12 en el estudio 111 ($n = 39$) tenían niveles de Hb total medios ponderados normales (28/39 pacientes, 71,8 %) o casi normales (11/39 pacientes, 28,2 %). Los pacientes con niveles de Hb total medios ponderados casi normales incluyeron 6 hombres y 5 mujeres, con niveles de Hb total medios ponderados entre $<0,1$ y $0,7$ g/dl y entre $<0,4$ y $1,4$ g/dl, respectivamente, del umbral de referencia de la OMS según edad y sexo.

Los análisis de subgrupos que evaluaron los efectos en subgrupos de edad, sexo, raza o genotipo sobre las variables relacionadas con la transfusión y los parámetros hematológicos no señalaron diferencias por estos factores.

Anemia de células falciformes

El estudio 121 es un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo, en curso, para evaluar la seguridad y eficacia de Casgevy en pacientes adultos y adolescentes con anemia de células falciformes grave. Tras completar 24 meses de seguimiento en el estudio 121, se invitó a los pacientes a inscribirse en el estudio 131, un estudio de seguridad y eficacia a largo plazo en curso.

Los pacientes eran aptos para el estudio si tenían antecedentes de al menos 2 crisis vasooclusivas (CVO) graves al año en los 2 años anteriores a la selección, que se definieron como:

- Episodio de dolor agudo que requirió una visita a un centro médico y la administración de analgésicos (opioides o antiinflamatorios no esteroideos [AINE] intravenosos) o transfusiones de glóbulos rojos.
- Síndrome agudo de pecho.
- Priapismo de más de 2 horas de duración y que requirió una visita a un centro médico.
- Secuestro esplénico.

Los pacientes con genotipos Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} y Hb^{S/β⁺} eran aptos para la inclusión. También se requirió que los pacientes tuvieran una puntuación ≥ 80 % en la escala funcional de Lansky o Karnofsky.

Se excluyó del estudio a los pacientes si disponían de un donante de CMH emparentado histocompatible. Se excluyó a los pacientes si tenían enfermedad hepática avanzada, antecedentes de enfermedad de Moyamoya no tratada o presencia de enfermedad de Moyamoya que, en opinión del investigador, pusiera al paciente en riesgo de hemorragia. Los pacientes de 12 a 16 años debían tener un Doppler transcraneal (DTC) normal y los pacientes de 12 a 18 años fueron excluidos si tenían antecedentes de DTC en la arteria cerebral media y la arteria carótida interna.

De los 58 pacientes que empezaron la movilización en el estudio 121, 11 pacientes (19,0 %) abandonaron después de empezar la movilización y la aféresis y antes de la administración de Casgevy. Seis pacientes (10,3 %) no alcanzaron la dosis mínima. Cinco pacientes (8,6 %) abandonaron por incumplimiento, retirada del consentimiento o por dejar de cumplir los requisitos de elegibilidad.

La Tabla 8, a continuación, muestra las características demográficas y basales clave de (1) todos los pacientes incluidos en el estudio 121 y (2) todos los pacientes perfundidos con Casgevy en dicho estudio.

Tabla 8: Características demográficas y basales del estudio 121

Características demográficas y de la enfermedad	Casgevy Pacientes incluidos (N = 63)*	Pacientes perfundidos con Casgevy† (N = 43)
Edad (años), n (%)		
Adultos (≥ 18 y ≤ 35 años)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Adolescentes (≥ 12 y < 18 años)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Todas las edades (≥ 12 y ≤ 35 años)		
Mediana (mín.; máx.)	21,0 (12; 35)	20 (12; 34)
Sexo, n (%)		
Mujer	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Hombre	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Raza, n (%)		
Negra o afroamericana	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Blanca	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Otra	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotipo, 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 %)
Tasa anualizada de crisis vasooclusivas (CVO) graves en los 2 años previos a la inscripción (episodios/año)		
Mediana (mín.; máx.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)

Características demográficas y de la enfermedad	Casgevy Pacientes incluidos (N = 63)*	Pacientes perfundidos con Casgevy† (N = 43)
Tasa anualizada de hospitalizaciones debidas a CVO graves en los 2 años anteriores a la inscripción (episodios/año) Mediana (mín.; máx.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Duración anualizada de la hospitalización debida a CVO graves en los 2 años anteriores a la inscripción (días/año) Mediana (mín.; máx.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Unidades anualizadas de glóbulos rojos transfundidos por indicaciones relacionadas con la ACF en los 2 años anteriores a la inscripción (unidades/año) Mediana (mín.; máx.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

*N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado.

† Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023, con 43 pacientes tratados con Casgevy y 4 pacientes a la espera de recibir la perfusión de Casgevy.

‡ No se dispone de datos para los pacientes con otros genotipos.

Mobilización y aféresis

Los pacientes recibieron intercambio de glóbulos rojos o transfusiones simples durante un mínimo de 8 semanas antes del inicio previsto de la movilización y continuaron recibiendo transfusiones o intercambios de glóbulos rojos hasta el inicio del acondicionamiento mieloablativo. Los niveles de HbS se mantuvieron en <30 % de la Hb total mientras se mantenía una concentración de Hb total ≤ 11 g/dl.

Para movilizar las células madre para la aféresis, se administró plerixafor a una dosis planificada de 0,24 mg/kg mediante inyección subcutánea aproximadamente de 2 a 3 horas antes de cada aféresis programada a los pacientes del estudio 121. Los pacientes se sometieron a aféresis durante un máximo de 3 días consecutivos para alcanzar el objetivo de recogida de células para la elaboración de Casgevy y para las células CD34⁺ de rescate no modificadas. La mediana (mín.; máx.) y la media (DE) del número de ciclos de movilización y aféresis necesarios para la elaboración de Casgevy y para la recogida de células CD34⁺ de rescate fueron 2 (1; 6) y 2,21 (1,30), respectivamente.

Acondicionamiento pretratamiento

Todos los pacientes recibieron un acondicionamiento mieloablativo completo con busulfán antes del tratamiento con Casgevy. Se administró busulfán durante 4 días consecutivos por vía intravenosa (IV) mediante un catéter venoso central a una dosis inicial planificada de 3,2 mg/kg/día una vez al día o 0,8 mg/kg cada 6 horas. Se determinaron los niveles plasmáticos de busulfán mediante muestreos sanguíneos seriados y se ajustó la dosis para mantener la exposición en el intervalo objetivo. Para la administración una vez al día, la exposición acumulativa objetivo de busulfán en cuatro días fue de 82 mg*h/l (intervalo: 74 a 90 mg*h/l), correspondiente a un AUC_{0-24h} de 5000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (intervalo: 4500 a 5500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$). Para la administración cada 6 horas, la exposición acumulativa objetivo de busulfán en cuatro días fue de 74 mg*h/l (intervalo: 59 a 89 mg*h/l), correspondiente a un AUC_{0-6h} de 1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (intervalo: 900 a 1350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$).

Todos los pacientes recibieron profilaxis anticonvulsiva con agentes distintos de la fenitoína antes de iniciar el acondicionamiento con busulfán. La fenitoína no se utilizó para la profilaxis anticonvulsiva debido a su inducción del citocromo P450 y al consiguiente aumento del aclaramiento del busulfán.

Se administró profilaxis para la anemia venooclusiva hepática (EVOH)/síndrome de obstrucción sinusoidal hepática, según las guías regionales e institucionales.

Administración de Casgevy

Se administró Casgevy a los pacientes con una mediana (mín.; máx.) de dosis de 4,0 (2,9 a 14,4) × 10⁶ células/kg en perfusión intravenosa. Se administró un antihistamínico y un antiemético a todos los pacientes antes de la perfusión de Casgevy.

Tras la administración de Casgevy

No se recomendaba la administración de G-CSF durante los primeros 21 días tras la perfusión de Casgevy. Dado que Casgevy es una terapia autóloga, no se requirieron inmunosupresores tras el acondicionamiento mieloablatoivo inicial.

Resultados de eficacia: anemia de células falciformes

Se realizó un análisis provisional con 29 pacientes tratados con Casgevy y aptos para el análisis de eficacia principal. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los sujetos que habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. En el momento del análisis provisional se había incluido a 63 pacientes y se había administrado Casgevy a 43 pacientes. La mediana (mín.; máx.) de duración total del seguimiento fue de 17,5 (1,2; 46,2) meses desde el momento de la perfusión de Casgevy.

La eficacia de Casgevy se analizó en función de la evaluación de los pacientes con al menos 16 meses de seguimiento. La variable principal fue la proporción de pacientes que no presentó ninguna CVO grave durante al menos 12 meses consecutivos en cualquier momento dentro de los primeros 24 meses tras la perfusión de Casgevy en el estudio 121 (LV12, variable principal). Para esta variable, una CVO grave se definió como (a) un episodio de dolor agudo que requiriera una visita a un centro médico y la administración de analgésicos (opioides o antiinflamatorios no esteroideos [AINE] intravenosos) o transfusiones de glóbulos rojos, (b) síndrome agudo de pecho, (c) priapismo que durara más de 2 horas y requiriera una visita a un centro médico, o (d) secuestro esplénico. También se evaluó la proporción de pacientes que no requirió hospitalización debido a CVO graves durante al menos 12 meses consecutivos (LH12, variable secundaria clave). La evaluación de la LV12 y la LH12 comenzó 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la ACF.

Los datos de eficacia se muestran en la Tabla 9 y Tabla 10. La Tabla 9 muestra la variable principal para (1) todos los pacientes incluidos en el estudio 121 y (2) todos los pacientes perfundidos con Casgevy en dicho estudio. La Tabla 10 muestra las variables secundarias para todos los pacientes perfundidos con Casgevy en el estudio 121.

Tabla 9: Resultado de la variable principal de eficacia en pacientes con ACF

Variable principal	Casgevy Pacientes incluidos* (N = 46) [†]	Pacientes perfundidos con Casgevy* (N = 29) [‡]
Proporción de pacientes que alcanzaron la LV12 (%) [§] n (%) (IC del 95 %)	28 (60,9 %) (45,4%; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

[†] N representa el número total de pacientes incluidos que firmaron el consentimiento informado y excluye a los pacientes que estaban a la espera de recibir Casgevy en el momento del análisis provisional o a los pacientes que habían sido tratados pero que aún no eran evaluables para la variable principal de eficacia.

[‡] N representa el número total de pacientes en el conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con Casgevy y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con Casgevy, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de Casgevy también fueron incluidos en este conjunto.

[§] La LV12 se define como ausencia de CVO graves durante al menos 12 meses consecutivos después de la perfusión de Casgevy. La evaluación de la LV12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la ACF.

Tabla 10: Resultados de las variables secundarias de eficacia en los pacientes con ACF

VARIABLES SECUNDARIAS	PACIENTES PERFUNDIDOS CON CASGEVY* (N = 29)†
Proporción de pacientes libres de hospitalización por CVO grave durante al menos 12 meses (LH12) (%)‡ n (%) (IC del 95 %)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Duración del período libre de CVO grave en pacientes que han alcanzado la LV12 (meses) n Mediana (mín.; máx.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Proporción de pacientes con HbF ≥20 % en el momento del análisis mantenida durante al menos 3, 6 y 12 meses (%) n % (IC del 95 %)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Hb total (g/dl) en el mes 6 n Media (DE) en el mes 24 n Media (DE)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Proporción de Hb total compuesta por HbF (%) en el mes 6 n Media (DE) en el mes 24 n Media (DE)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

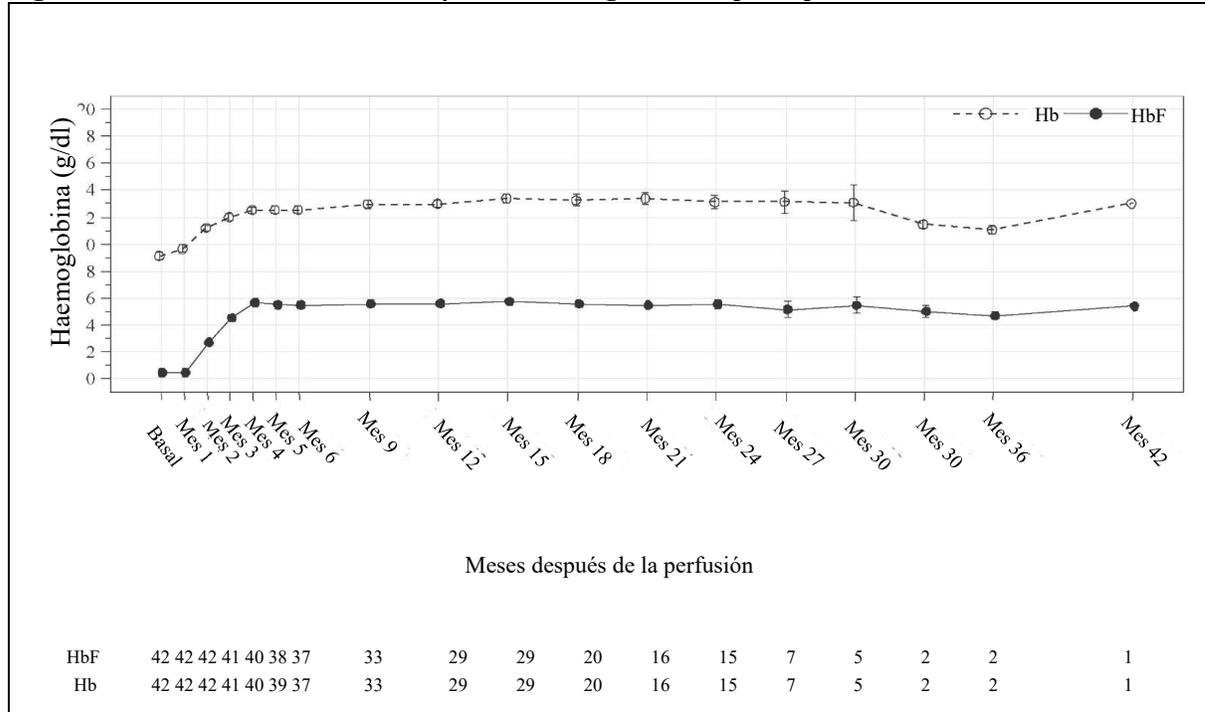
* Análisis provisional realizado conforme al corte de datos de abril de 2023.

† N representa el número total de pacientes del conjunto de eficacia principal, un subconjunto del conjunto de análisis completo. El conjunto de eficacia principal se definió como todos los pacientes que habían sido perfundidos con Casgevy y habían recibido un seguimiento durante al menos 16 meses después de la perfusión de Casgevy. Los sujetos con menos de 16 meses de seguimiento debido a la muerte o a la interrupción por acontecimientos adversos relacionados con Casgevy, o que recibieron continuamente transfusiones de glóbulos rojos durante más de 12 meses después de la perfusión de Casgevy también fueron incluidos en este conjunto.

‡ La LH12 se define como ninguna hospitalización grave relacionada con CVO que se mantiene durante al menos 12 meses después de la perfusión de Casgevy. La evaluación de la LH12 comienza 60 días después de la última transfusión de glóbulos rojos para el soporte postrasplante o el tratamiento de la ACF.

En la Figura 2 se muestran los niveles de Hb total (g/dl) y HbF (g/dl) a lo largo del tiempo de todos los pacientes que recibieron Casgevy para el tratamiento de la anemia de células falciformes.

Figura 2: Niveles medios de Hb total y HbF a lo largo del tiempo en pacientes con ACF



Los valores medios se representan en la línea, la media + error estándar (SE) y los valores SE medios se representan como barras en cada visita. El número de pacientes con valores disponibles en las visitas correspondientes se muestra debajo de la figura.

Se observaron aumentos en los niveles medios (DE) de Hb total y HbF ya en el mes 3 después de la perfusión de Casgevy, continuaron aumentando hasta 12,5 (1,8) g/dl en el mes 6 y se mantuvieron posteriormente.

La proporción media (DE) de Hb compuesta por HbF fue del 43,2 % (7,6 %) en el mes 6 y se mantuvo posteriormente.

En consonancia con el aumento de los niveles de HbF en todos los pacientes tratados, la proporción media (DE) de eritrocitos circulantes que expresaban HbF (células F) en el mes 3 fue del 70,4 % (14,0 %) y siguió aumentando con el tiempo hasta alcanzar el 93,9 % (12,6 %) en el mes 6, permaneciendo estables los niveles a partir de entonces, lo que indica una expresión pancelular sostenida de HbF.

Los análisis de subgrupos que evaluaron los efectos en subgrupos de edad, sexo, raza o genotipo sobre las variables relacionadas con las CVO y los parámetros hematológicos no señalaron diferencias por estos factores.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Casgevy en uno o más grupos de la población pediátrica en β -talasemia y anemia de células falciformes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Casgevvy es un medicamento de células autólogas que consiste en células CD34⁺ editadas *ex vivo* mediante tecnología CRISPR/Cas9. La naturaleza de Casgevvy es tal que los estudios convencionales sobre farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación no proceden.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Casgevvy es un producto celular de CD34⁺ editado con tecnología CRISPR/Cas9; por lo tanto, no se han realizado estudios convencionales de mutagenicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

Se evaluaron las características toxicológicas en ratones NSG inmunodeficientes irradiados sub letalmente y tratados con una dosis de $3,33 \times 10^7$ células CD34⁺ editadas/kg de peso corporal. No se observaron indicios de toxicidad en los órganos diana ni de tumorigenicidad en el estudio de 20 semanas.

Los estudios *in vitro* realizados con exagamglogén autotemcel elaborado a partir de donantes sanos y pacientes no mostraron indicios de modificaciones distintas de las deseadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

CryoStor CS5 (contiene dimetilsulfóxido y dextrano 40).

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años a ≤ -135 °C.

Una vez descongelado

20 minutos a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Casgevvy debe conservarse y transportarse en la fase de vapor del nitrógeno líquido a ≤ -135 °C y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente.

El medicamento descongelado no debe volver a congelarse.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Casgevvy se suministra en viales de crioconservación fabricados con copolímero de olefina cíclica. Cada vial contiene de 1,5 ml a 20 ml de Casgevvy.

Los viales se envasan en una caja de cartón. Cada caja puede contener hasta 9 viales. La caja exterior final contiene un número variable de viales en función de la dosis específica requerida por el paciente.

Casgevy se transporta desde la planta de fabricación hasta el centro de tratamiento en un recipiente de criopreservación. Un recipiente de criopreservación puede contener varias cajas, que a su vez pueden contener varios viales, todos destinados a un mismo paciente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

No tome muestras, altere ni irradie el medicamento. La irradiación podría provocar la inactivación del medicamento.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Casgevy deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Recipiente y conservación de Casgevy

- Casgevy se envía al centro de tratamiento congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido.
- Confirme los identificadores del paciente en la(s) etiqueta(s) del medicamento y en la ficha de información del lote (LIS).
- Conserve en la fase de vapor del nitrógeno líquido a ≤ -135 °C hasta que esté listo para descongelar y administrar.

Preparación previa a la administración

Preparación para la perfusión

- Coordine los tiempos de descongelación y de perfusión de Casgevy. Confirme la hora de perfusión con antelación y ajuste la hora de inicio de la descongelación para que Casgevy esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo, ya que Casgevy se debe administrar en los 20 minutos siguientes a la descongelación del vial. Descongele y perfunda el contenido de un vial cada vez.
- Antes de la descongelación, confirme que la identidad del paciente coincide con la información del paciente que figura en el vial o viales de Casgevy. No retire los viales de Casgevy de la criopreservación si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con la del paciente previsto.
- Una dosis de Casgevy puede consistir en uno o más viales criopreservados específicos del paciente. Cuente todos los viales y confirme que cada vial se encuentra dentro del periodo de validez utilizando la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta.
- Antes de la descongelación, compruebe que los viales no presenten roturas ni grietas. Si un vial está deteriorado, no perfunda el contenido.
- Reúna los materiales necesarios para descongelar y extraer el producto de los viales. A excepción del baño de agua, estos materiales son de un solo uso. Reúna suficientes materiales para cada vial que se vaya a administrar:
 - Baño de agua
 - Torundas con alcohol
 - Adaptador del vial (para poder extraer sin aguja)
 - Filtro de acero inoxidable de 18 micras
 - Jeringa Luer Lock de 30 ml
 - Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable (son necesarios de 5 a 10 ml para cada vial)
 - Jeringa Luer Lock de 10 ml para el aclarado con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)

Descongelación de los viales de Casgevy

- Cuando la dosis consista en varios viales, se debe descongelar y administrar cada vial de uno en uno. Mientras se descongela un vial, los viales restantes deben permanecer en criopreservación a ≤ -135 °C.
- Descongele cada vial a 37 °C utilizando un baño de agua. Asegúrese de que la temperatura del baño de agua no supere los 40 °C.
- Descongele cada vial sujetando el cuello del vial, agitando suavemente en sentido horario y antihorario. Esto puede llevar entre 10 y 15 minutos.
- No deje el vial desatendido durante la descongelación.
- La descongelación habrá finalizado cuando dejen de verse cristales de hielo en el vial.
- Una vez descongelado, retire el vial del baño de agua inmediatamente.
- El producto descongelado debe tener el aspecto de una dispersión celular translúcida sin partículas extrañas.
- Se debe perfundir en los 20 minutos siguientes a la descongelación.
- El medicamento descongelado no se debe volver a congelar.

Administración de Casgevy

Casgevy es solo para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente que figuran en los viales de Casgevy. No perfundir Casgevy si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con la del paciente previsto.

La dosis de un paciente puede consistir en varios viales. Se deben administrar todos los viales. Se debe perfundir todo el volumen de cada vial proporcionado. Si se suministra más de un vial, administre cada vial por completo antes de proceder a la descongelación y perfusión del siguiente vial.

Colocación del adaptador del vial y del filtro

- Retire la lengüeta levadiza de la cápsula de cierre del vial; limpie el tabique con una torunda con alcohol.
- Retire la cápsula de cierre del pincho del adaptador.
- Con el pulgar y el índice de ambas manos, empuje el adaptador hacia el interior del tabique del vial, aplicando la misma presión hasta que oiga un único chasquido.
- Tire hacia arriba del adaptador hasta que note que se bloquea.
- Acople el filtro al adaptador del vial.

Extracción de Casgevy del vial

- Acople una jeringa vacía de 30 ml al filtro.
- Extraiga todo el volumen del producto del vial.
- Retire la jeringa llena de producto del filtro y déjela a un lado.
- Extraiga 5-10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en la jeringa vacía de 10 ml.
- Acople la jeringa llena de solución de cloruro de sodio al filtro.
- Inyecte la solución de cloruro de sodio en el vial de Casgevy y retire la jeringa vacía del filtro. Deseche la jeringa vacía.
- Acople la jeringa llena de producto al filtro.
- Extraiga el contenido del vial en la jeringa del producto y, a continuación, retire la jeringa del filtro.
- Puede despegar la etiqueta opcional de identificación del producto/paciente de la ficha de información del lote (LIS) y pegarla en la jeringa.

Administración de Casgevy mediante un catéter venoso central

- Casgevy se debe administrar en los 20 minutos siguientes a la descongelación del producto.
- Dos personas deberán confirmar y verificar la identificación del paciente en la cabecera de la cama antes de la perfusión de cada vial.
- Casgevy se administra en bolo intravenoso (inyección intravenosa rápida).
- El volumen total de Casgevy administrado en una hora no debe superar los 2,6 ml/kg.
- No utilice un filtro en línea durante la perfusión de Casgevy.
- Después de la administración de cada vial de Casgevy, aclare la línea principal con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Repita los pasos anteriores con cada vial restante.

Tras la administración de Casgevy

- Realice un seguimiento de las constantes vitales cada 30 minutos desde que se administra el primer vial de Casgevy hasta 2 horas después de la perfusión del último vial de Casgevy.
- Después de la perfusión de Casgevy, se deben seguir los procedimientos normalizados para el tratamiento del paciente tras un trasplante de CMH.
- Se debe irradiar cualquier hemoderivado que se requiera los 3 primeros meses siguientes a la perfusión de Casgevy.
- Los pacientes no deben donar sangre, órganos, tejidos o células en ningún momento en el futuro.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Casgevy deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Casgevy (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1787/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/febrero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del uso de Casgevy (exagamglogén autotemcel) en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato del programa informativo.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Casgevy, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que vayan a prescribir, utilizar o supervisar la administración de Casgevy tengan acceso o se les facilite los siguientes 2 paquetes informativos cuyo objetivo es destacar los riesgos identificados y potenciales importantes de Casgevy. Estos paquetes se traducirán al idioma local para garantizar la comprensión por parte de médicos y pacientes de las medidas de mitigación propuestas.

- **El material informativo del médico contiene:**

- la guía para profesionales sanitarios;
- la ficha técnica;
- la guía para pacientes/cuidadores;
- la tarjeta para el paciente.

- **El material informativo del paciente contiene:**

- la guía para pacientes/cuidadores;
- la tarjeta para el paciente;
- el prospecto.

- La **guía para profesionales sanitarios** contendrá los siguientes elementos clave:

- Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes tratados con Casgevy de que existe un riesgo identificado importante de retraso del injerto de plaquetas y riesgos potenciales importantes de fracaso del injerto de neutrófilos y de oncogénesis relacionada con la modificación de genes, y de cómo minimizar estos riesgos.

Cuando se proponga Casgevy como opción terapéutica y antes de tomar una decisión sobre el tratamiento, el profesional sanitario debe comentar la relación beneficio-riesgo de Casgevy, incluidos los siguientes:

- Retraso del injerto de plaquetas
 - Se debe supervisar y controlar el recuento de plaquetas de acuerdo con las guías de referencia y el criterio médico. La determinación del recuento de células sanguíneas y otras pruebas apropiadas se deben considerar con prontitud siempre que aparezcan síntomas clínicos que indiquen una hemorragia.
 - Se debe informar a los pacientes del riesgo de retraso del injerto de plaquetas, de los síntomas y signos que podrían indicar una hemorragia y de la necesidad de acudir al médico si presentan cualquier signo o síntoma que indique una hemorragia.
- Fracaso del injerto de neutrófilos
 - Se debe supervisar a los pacientes para detectar recuentos absolutos de neutrófilos e infecciones, y se les debe tratar de acuerdo con las guías de

referencia y el criterio médico. En caso de fracaso del injerto de neutrófilos, los pacientes deben recibir una perfusión de células CD34⁺ de rescate no modificadas.

- Se debe informar a los pacientes que si presentaran un fracaso del injerto de neutrófilos tras el tratamiento con Casgevy, necesitarían una perfusión de células CD34⁺ de rescate y no obtendrían el beneficio del tratamiento Casgevy y seguirían estando expuestos a posibles riesgos a largo plazo.
- Oncogénesis relacionada con la modificación de genes
 - La oncogénesis relacionada con la modificación de genes es un riesgo teórico. Tras el tratamiento con Casgevy, los pacientes deben someterse a un seguimiento anual (incluido un hemograma completo) de acuerdo con las guías estándar y el criterio médico. Si se toman muestras de sangre y de médula ósea para el diagnóstico de un cáncer hematológico, el profesional sanitario debe tomar muestras adicionales para que el TAC las analice a fin de evaluar la relación entre el cáncer y el tratamiento con Casgevy, en caso de que se confirme un cáncer.
 - Se debe aconsejar a los pacientes sobre el riesgo teórico de oncogénesis relacionada con la modificación de genes y que acudan al médico si presentan estos signos y síntomas de mielodisplasia, leucemia o linfoma.
- El profesional sanitario debe proporcionar a los pacientes/cuidadores la tarjeta para el paciente y la guía para pacientes/cuidadores.
- La información sobre los efectos a largo plazo es limitada. Por lo tanto, se recomienda la participación en el estudio a largo plazo, basado en registros, para evaluar los resultados de seguridad y eficacia a largo plazo en los pacientes que recibieron Casgevy para el tratamiento de la TDT o la ACF. El profesional sanitario debe recordar a los pacientes la importancia de inscribirse en el estudio de 15 años basado en registros sobre los efectos a largo plazo y cómo obtener más información.
- La **tarjeta de información del paciente** contendrá los siguientes elementos clave:
 - Esta tarjeta sirve para informar a los profesionales sanitarios que el paciente ha recibido una perfusión de Casgevy.
 - El paciente debe mostrar la tarjeta para el paciente al médico o enfermero siempre que tenga citas médicas.
 - El paciente debe realizarse los análisis de sangre que le indique el médico.
 - El paciente debe acudir al médico ante cualquier signo de niveles bajos de plaquetas o glóbulos blancos: dolor de cabeza intenso, hematomas anormales, hemorragias prolongadas o hemorragias sin lesión (como hemorragias nasales, hemorragias de las encías, sangre en la orina, las heces o el vómito, o tos con sangre), fiebre, escalofríos o infecciones.
 - Los cánceres de la sangre son un riesgo teórico. El paciente debe acudir al médico ante cualquier signo de fatiga, fiebre sin causa aparente, sudores nocturnos, pérdida de peso sin causa aparente, infecciones frecuentes, falta de aliento o inflamación de los ganglios linfáticos.

- La **guía para pacientes/cuidadores** contendrá los siguientes elementos clave:

La guía explica la importancia de comprender perfectamente la relación beneficio-riesgo del tratamiento con Casgevy y que la información disponible sobre los efectos a largo plazo es limitada.

Por lo tanto, antes de tomar una decisión sobre comenzar la terapia, el médico comentará al paciente/cuidador lo siguiente:

- Cómo se pueden reconocer y minimizar el riesgo identificado importante de retraso del injerto de plaquetas y el riesgo potencial importante de fracaso del injerto de neutrófilos, incluida la necesidad de supervisar periódicamente las plaquetas y los neutrófilos con análisis de sangre frecuentes hasta que hayan vuelto a un nivel seguro.
- Explicar que existe un riesgo teórico de oncogénesis relacionada con la modificación de genes y la necesidad de realizar un seguimiento anual.
- Explicar que, en caso de fracaso del injerto de neutrófilos tras el tratamiento con Casgevy, se perfundirán células de rescate no modificadas y el paciente no obtendrá beneficio de Casgevy aunque sigue expuesto a los posibles riesgos a largo plazo.
- Advertir al paciente que acuda al médico ante cualquier signo de plaquetas bajas: dolor de cabeza intenso, hematomas anormales, hemorragias prolongadas o hemorragias sin lesión (como hemorragias nasales, hemorragias de las encías, sangre en la orina, las heces o el vómito, o tos con sangre).
- Advertir al paciente que acuda al médico ante cualquier signo de niveles bajos de glóbulos blancos: fiebre, escalofríos o infecciones.
- Dado que los cánceres de la sangre son un riesgo teórico, advertir al paciente que acuda al médico ante cualquier signo de cáncer de la sangre, como fatiga, fiebre sin causa aparente, sudores nocturnos, pérdida de peso sin causa aparente, infecciones frecuentes, falta de aliento o inflamación de los ganglios linfáticos.
- El paciente recibirá una tarjeta para el paciente que debe enseñar a cualquier médico o enfermero en cualquier cita médica.
- Informar de que la información sobre los efectos a largo plazo de Casgevy es limitada y de la importancia de participar en el estudio basado en registros para un seguimiento a largo plazo de 15 años.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de seguir caracterizando la seguridad y eficacia a largo plazo del exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados de un estudio basado en datos de un registro, de acuerdo con un protocolo acordado.	31/diciembre/2043

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT), el TAC debe presentar los resultados finales del estudio 111, un estudio de fase 1/2/3 para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única de exagamglogén autotemcel en pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones.	31/agosto/2026
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe presentar los resultados finales del estudio 121, un estudio de fase 1/2/3 para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única de exagamglogén autotemcel en pacientes con ACF grave.	31/agosto/2026
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe presentar los resultados finales del estudio 151, un estudio de fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única de exagamglogén autotemcel en pacientes pediátricos de entre 2 y 11 años con ACF grave.	31/diciembre/2027
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe presentar los resultados provisionales del estudio 161, un estudio de fase 3b para evaluar la eficacia y seguridad de una dosis única de exagamglogén autotemcel en pacientes con TDT o ACF grave.	31/diciembre/2027
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe presentar los resultados finales del estudio 171, un estudio de fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única de exagamglogén autotemcel en pacientes con ACF grave, genotipo β S/ β C.	30/junio/2032
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe realizar y presentar los resultados provisionales de un estudio basado en los datos de un registro, de acuerdo con un protocolo acordado.	Informe provisional: 31/diciembre/2027 Informes de progreso: con renovación anual

Descripción	Fecha límite
<p>Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad de exagamglogén autotemcel en pacientes a partir de 12 años de edad con β-talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y anemia de células falciformes (ACF) grave, el TAC debe presentar los resultados provisionales del estudio 131, un ensayo abierto de seguimiento a largo plazo para evaluar la seguridad y eficacia de exagamglogén autotemcel durante 15 años en pacientes con TDT y ACF grave que recibieron tratamiento con exagamglogén autotemcel en ensayos clínicos previos.</p>	<p>Informes provisionales: 31/agosto/2026 y 31/agosto/2029</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Casgev 4 - 13×10^6 células/ml dispersión para perfusión
exagamglogén autotemcel (células CD34⁺)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Células CD34⁺ humanas autólogas editadas en la región potenciadora específica eritroide del gen *BCL11A*. Cada vial contiene 4 - 13×10^6 células/ml.
Este medicamento contiene células de origen humano.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

CryoStor CS5 (contiene dimetilsulfóxido y dextrano 40). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

1,5 a 20 ml por vial

Ver la ficha de información del lote para el número de viales y células CD34⁺ por vial para este paciente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa únicamente.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar los viales en la caja a ≤ 135 °C hasta que estén listos para su descongelación y administración. No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1787/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Identificador del paciente:
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento del paciente:
Identificador del COI:
Lote
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Casgev 4 - 13×10^6 células/ml dispersión para perfusión
exagamglogén autotemcel (células CD34⁺)
Vía intravenosa únicamente.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Identificador del paciente:
Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento del paciente:
Identificador del COI:
Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 a 20 ml por vial
Ver la ficha de información del lote para el número de viales y células CD34⁺ por vial para este
paciente.

6. OTROS

Solo para uso autólogo.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA FICHA DE INFORMACIÓN DEL LOTE (LIS) QUE SE INCLUYE CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Casgevy 4 - 13×10^6 células/ml dispersión para perfusión exagamglogén autotemcel (células CD34⁺)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Células CD34⁺ humanas autólogas editadas en la región potenciadora específica eritroide del gen *BCL11A*. Cada vial contiene 4 - 13×10^6 células/ml. Este medicamento contiene células de origen humano.

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y DOSIS DEL MEDICAMENTO

Información que figura en el (los) lote(s) suministrado(s):

Número de lote	COI	SEC	DIN (Enumerar todas las recogidas)	Número de viales	Volumen total (ml)	Concentración ($\times 10^6$ células/ml)	Número total de células CD34 ⁺ ($\times 10^6$)

	Número de viales por dosis	Dosis ($\times 10^6$ células CD34 ⁺ /kg)
Total		

Etiqueta(s) de las jeringas incluidas en este paquete: [una etiqueta de la jeringa impresa para cada vial.]

	Identificador del paciente: Nombre: Apellidos: Fecha de nacimiento del paciente: Identificador del COI: Lot
--	--

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
 Vía intravenosa únicamente.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Guarde este documento y consúltelo durante la preparación para la administración de Casgevy.
Solo para uso autólogo.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar los viales en la caja a ≤ -135 °C hasta que estén listos para su descongelación y administración. Cuando la dosis consista en varios viales, descongelar y administrar los viales de uno en uno. Una vez descongelado no volver a congelar.

7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

CAD

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

SEC:

Identificador del paciente:

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento del paciente:

Identificador del COI:

DIN:

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

11. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1787/001

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador

Casgevy 4 - 13×10^6 células/ml dispersión para perfusión exagamglogén autotemcel (células CD34⁺)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Casgevy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Casgevy
3. Cómo se administra Casgevy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Casgevy
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Casgevy y para qué se utiliza

Qué es Casgevy

Casgevy es un medicamento de terapia génica que contiene el principio activo exagamglogén autotemcel.

Casgevy se elabora específicamente para usted utilizando sus propias células madre de la sangre. Las células madre de la sangre pueden convertirse en otras células sanguíneas, como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Estas células se extraen de su sangre, a continuación se modifican genéticamente y se le vuelven a administrar como un trasplante en un hospital.

Para qué se utiliza Casgevy

Casgevy se utiliza para tratar a:

- **Personas a partir de 12 años de edad con beta-talasemia** que necesitan transfusiones de sangre periódicas (talasemia dependiente de transfusiones, TDT). Las personas con TDT no fabrican suficiente hemoglobina, una proteína de la sangre que transporta oxígeno por el cuerpo, debido a un defecto en un gen. Esto les produce anemia y necesitan transfusiones de sangre periódicas.
- **Personas a partir de 12 años de edad con anemia de células falciformes (ACF)** que tienen crisis dolorosas frecuentes (llamadas crisis vasooclusivas o CVO). Los pacientes con ACF tienen una forma de hemoglobina distinta (hemoglobina falciforme o HbS) a la del resto de las personas debido a un defecto en un gen. La HbS da lugar a glóbulos rojos anormales en forma de hoz que se pegan entre sí y no pueden desplazarse fácilmente por los vasos sanguíneos. Esto puede llevar a la obstrucción de los vasos sanguíneos, causando las CVO.

Cómo actúa Casgevy

Casgevy actúa aumentando la producción de un tipo especial de hemoglobina llamada hemoglobina F (*hemoglobina fetal* o HbF). Tener más HbF mejora la producción y el funcionamiento de los glóbulos rojos. Por ello, las personas con TDT pueden no necesitar transfusiones de sangre y las personas con anemia de células falciformes pueden no presentar CVO.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Casgevy

No debe recibir Casgevy

- **si es alérgico a exagamlogén autotemcel** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **si es alérgico a alguno de los componentes** en los medicamentos que se le administrarán para prepararle para el tratamiento con Casgevy (ver sección 3).

Si alguno de estos es su caso o en caso de duda, **informe a su médico inmediatamente**. No se le administrará el tratamiento si es alérgico a alguno de estos medicamentos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Casgevy.

Antes del tratamiento con Casgevy:

- Se le administrarán **otros dos tipos de medicamentos** antes de que le administren Casgevy. Para más información sobre estos medicamentos, ver sección 3.
 - **Medicamento(s) de movilización** para trasladar las células madre de la sangre desde la médula ósea hasta el torrente sanguíneo, de modo que se puedan recoger para elaborar Casgevy. Este paso dura de 2 a 6 días.
 - Se le administra un **medicamento de acondicionamiento** poco antes de que se le administre Casgevy. Esto crea espacio en la médula ósea para que crezcan nuevas células sanguíneas tras el tratamiento con Casgevy.
- El médico le comentará el **posible impacto del medicamento de acondicionamiento sobre la fertilidad**. Ver “*Fertilidad en hombres y mujeres*” más adelante.
- En las personas con ACF, puede ser más difícil trasladar las células madre sanguíneas desde la médula ósea y, por lo tanto, recogerlas, en comparación con las personas con TDT. Por lo tanto, en las personas con ACF pueden ser necesarias más movilizaciones y recogidas que en las personas con TDT.

Después del tratamiento con Casgevy:

- Tendrá menos células sanguíneas durante un tiempo, hasta que Casgevy se asiente en su médula ósea. Esto incluye:
 - Niveles bajos de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre). Los niveles bajos de plaquetas pueden causar hemorragias.
Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos signos de niveles bajos de plaquetas: dolor de cabeza intenso, moratones anormales, sangrados prolongados o sangrados sin lesión como sangrados nasales, sangrado de las encías, sangre en la orina, en las heces o en los vómitos, o tos con sangre.
 - Niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que normalmente previene las infecciones). Los niveles bajos de neutrófilos pueden hacer que sea más probable que se produzcan infecciones.
Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos signos de niveles bajos de glóbulos blancos: fiebre, escalofríos u otros signos de infección, como dolor de garganta, tos o falta de aliento, dolor o quemazón al orinar u orinar con frecuencia, o diarrea.
- Su médico supervisará los niveles de células sanguíneas y le administrará el tratamiento necesario. El médico le informará cuando sus plaquetas y neutrófilos vuelvan a niveles seguros.
- El médico supervisará sus niveles de células sanguíneas y su estado general de salud para contribuir a que los investigadores conozcan los efectos a largo plazo de Casgevy.

- En algunos pacientes, los niveles de hemoglobina pueden ser inferiores a los normalmente esperados para su edad y sexo.
- Tras el tratamiento con Casgevy existe un riesgo teórico de cánceres de la sangre (mielodisplasia, leucemia o linfoma), aunque esto no se ha observado en los estudios con Casgevy. Su médico le realizará un seguimiento al menos una vez al año durante 15 años para detectar cualquier signo de cánceres de la sangre.
- Los componentes de Casgevy llamados dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 y Cas9 pueden causar reacciones alérgicas graves. Su médico o enfermero le supervisará para detectar signos y síntomas de una reacción alérgica, tanto durante como después del tratamiento con Casgevy. Ver sección 2 “Casgevy contiene sodio y dimetilsulfóxido (DMSO)”.
- Se analiza Casgevy para detectar la presencia de microbios infecciosos, pero sigue existiendo un pequeño riesgo de infección. Su médico o enfermero le supervisarán en busca de signos y síntomas de infecciones y le administrarán el tratamiento necesario.
- Después del tratamiento con Casgevy, **no debe donar** sangre, órganos, tejidos ni células.
- Casgevy se elabora a partir de sus propias células y solo se le administra a usted. La información sobre los medicamentos obtenidos a partir de células se debe conservar durante 30 años en el hospital donde reciba el tratamiento. La información que conservarán incluirá su nombre, el nombre del producto y los números de lote de Casgevy que ha recibido.

Si no se puede completar o fracasa el tratamiento con Casgevy

Si no se puede administrar Casgevy después del medicamento de acondicionamiento, o si las células madre de la sangre modificadas no se asientan en el organismo, el médico puede decidir administrarle una inyección en una vena que contiene sus células de rescate (sus propias células madre de la sangre originales y no tratadas) que se recogen y conservan antes de iniciar el tratamiento (ver sección 3). Si le administran las células de rescate, no obtendrá ningún beneficio del tratamiento y seguirá necesitando tratamiento para la TDT o la ACF.

Niños menores de 12 años

Casgevy no se debe administrar a niños menores de 12 años. Todavía no se sabe si Casgevy es seguro y eficaz en estos niños.

Otros medicamentos y Casgevy

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome medicamentos que eliminen el hierro de su organismo (quelantes como dexteroxamina, deferiprona o deferasirox) durante al menos 7 días antes de que le administren el medicamento de acondicionamiento. Su médico le indicará si puede empezar a tomar estos medicamentos después del tratamiento con Casgevy y cuándo tomarlos.

No tome otros medicamentos para la anemia de células falciformes (como hidroxiurea/hidroxycarbamida, crizanlizumab o voxelotor) durante al menos 8 semanas antes de que le administren los medicamentos de movilización y acondicionamiento. Su médico le indicará si debe empezar a tomar estos medicamentos después del tratamiento con Casgevy y cuándo tomarlos.

No se deben administrar las **vacunas denominadas “vacunas vivas”** durante las 6 semanas anteriores al medicamento de acondicionamiento utilizado para prepararse para el tratamiento con Casgevy, ni después del tratamiento mientras su sistema inmunitario (el sistema de defensa del organismo) se está recuperando. Consulte a su médico si necesita ponerse alguna vacuna.

Embarazo

Este tratamiento no se debe administrar durante el embarazo debido a los posibles efectos del medicamento de acondicionamiento. Se desconocen los efectos de Casgevy en mujeres embarazadas. Consulte a su médico sobre la posibilidad de quedarse embarazada después de recibir Casgevy.

Si está embarazada o cree que podría estarlo después del tratamiento con Casgevy, **consulte a su médico inmediatamente**.

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, **se le realizará una prueba de embarazo** antes de comenzar con los medicamentos de movilización y acondicionamiento para comprobar que no está embarazada.

Anticonceptivos en hombres y mujeres

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada, o un hombre capaz de engendrar un hijo, **debe utilizar un método anticonceptivo efectivo** desde el comienzo del tratamiento de movilización y **durante al menos 6 meses** tras recibir Casgevy. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Lactancia

Se debe interrumpir la lactancia durante el acondicionamiento debido a los posibles efectos del medicamento de acondicionamiento. Se desconoce si los componentes de Casgevy pueden pasar a la leche materna. Su médico le comentará el beneficio de la lactancia para su bebé frente a los posibles riesgos del tratamiento.

Fertilidad en hombres y mujeres

Puede que no le sea posible quedarse embarazada o engendrar un hijo después de haber recibido el medicamento de acondicionamiento. **Debe comentar sus opciones con su médico antes del tratamiento**. Estas pueden incluir la conservación de material reproductivo (p. ej., óvulos, espermatozoides) para su utilización en el futuro.

Conducción y uso de máquinas

El medicamento de movilización y los medicamentos de acondicionamiento utilizados antes del tratamiento con Casgevy pueden producir mareos y fatiga. Si se siente mareado, cansado o no se encuentra bien, no conduzca, utilice máquinas ni participe en actividades que requieran que esté alerta.

Casgevy contiene sodio y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene aproximadamente 5,3-70 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,3-4 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. El número total de viales que componen una dosis varía en función del paciente.

Este medicamento contiene aproximadamente 50 mg de DMSO por ml. Ver sección 2 “Advertencias y precauciones”.

3. Cómo se administra Casgevy

Casgevy se administra una sola vez.

Casgevy solo se puede administrar en un centro de tratamiento autorizado (hospital especializado) por médicos con experiencia en trasplantes de células madre y en el tratamiento de pacientes con trastornos de la sangre como TDT y ACF.

PASO 1: Antes del tratamiento con Casgevy, el médico le administrará un **medicamento de movilización**. Este medicamento moviliza las células madre de la sangre desde la médula ósea al torrente sanguíneo. A continuación, las células se recogen en una máquina que separa las distintas

células de la sangre (lo que se llama aféresis). Todo este proceso puede repetirse más de una vez. Cada paso de recogida lleva aproximadamente una semana.

“**Células de rescate**” también se recogen y conservan en el hospital. Estas son las células madre de su sangre y se mantienen sin tratar por si hubiera algún problema en el proceso de tratamiento. Ver más arriba en la sección 2, “*Si el tratamiento Casgevy no puede completarse o fracasa*”.

PASO 2: Sus células madre de la sangre se enviarán al centro de producción donde **se utilizarán para elaborar Casgevy**. Pueden pasar hasta 6 meses desde el momento en que se recogen sus células hasta que se elabora y prueba Casgevy antes de que se envíe de nuevo a su médico.

PASO 3: Poco antes del trasplante de células madre, el médico le administrará **un medicamento de acondicionamiento** en el hospital. Este paso lleva de 2 a 6 días y le preparará para el tratamiento eliminando las células de la médula ósea, para que puedan ser sustituidas por las células modificadas de Casgevy. Después de recibir este medicamento, el número de células sanguíneas descenderá a niveles muy bajos (ver sección 4). Permanecerá en el hospital hasta después de la perfusión de Casgevy.

PASO 4: Se le administrarán uno o más viales de Casgevy como una inyección en una vena mediante un catéter venoso central. Los catéteres venosos centrales son tubos finos y flexibles que un médico introduce en una vena grande para acceder al torrente sanguíneo. Los riesgos de los catéteres son las infecciones y la formación de coágulos. El médico y los enfermeros le supervisarán para detectar cualquier complicación del catéter venoso central. La administración de todas las inyecciones puede llevar varias horas. Una vez haya recibido Casgevy, permanecerá en el hospital para que su equipo sanitario pueda seguir de cerca su recuperación. Esto puede durar aproximadamente 2 meses, pero los tiempos pueden variar. Un médico decidirá cuándo puede irse a casa.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Consulte a su médico o enfermero sobre los posibles efectos adversos.

Algunos efectos adversos están relacionados con el medicamento de movilización y el medicamento de acondicionamiento. Debe leer también los prospectos de estos medicamentos.

Los siguientes efectos adversos graves pueden aparecer en los primeros días o semanas después del tratamiento, pero también pueden aparecer mucho más tarde.

- Dolor en la parte superior derecha del abdomen debajo de las costillas, coloración amarillenta de los ojos o la piel, aumento rápido de peso, hinchazón de brazos, piernas y abdomen, y dificultad para respirar.
Estos pueden ser signos de una afección hepática grave llamada enfermedad venooclusiva.
- Dolor de cabeza intenso, moratones anormales, sangrado prolongado o sangrado sin lesión como sangrados nasales, sangrado de las encías, sangre en la orina, en las heces o en el vómito, o tos con sangre.
Estos pueden ser signos de trombocitopenia, niveles bajos de plaquetas, lo que puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre y puede dar lugar a hemorragia.
- Fiebre, escalofríos o infecciones.
Estos pueden ser signos de neutropenia, niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos que combaten las infecciones.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

Otros efectos adversos del medicamento de movilización y la recogida de células

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- náuseas
- vómitos
- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dolor de huesos o músculos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- afeción pulmonar con síntomas como dolor de pecho repentino, fiebre, dificultad para respirar y signos de acumulación de líquido en los pulmones que se observa en una radiografía de tórax que ocurre en la anemia de células falciformes (síndrome agudo de pecho)
- crisis dolorosa de células falciformes (anemia de células falciformes con crisis)
- fiebre
- niveles altos de glóbulos blancos (leucocitosis)
- diarrea
- dolor de boca y garganta
- entumecimiento de la boca
- dolor de articulaciones
- dolor general
- sensación de cansancio
- niveles bajos de potasio en la sangre (hipocalemia)
- niveles bajos de magnesio en la sangre (hipomagnesemia)
- niveles altos de fosfato en la sangre (hiperfosfatemia)

Otros efectos adversos del medicamento de acondicionamiento

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre durante un periodo de recuento bajo de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) (neutropenia febril)
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- niveles bajos de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco (linfopenia)
- niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- niveles bajos de potasio en la sangre (hipocalemia)
- niveles altos de fosfato en la sangre (hiperfosfatemia)
- niveles bajos de magnesio en la sangre (hipomagnesemia)
- niveles bajos de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- retención de líquidos
- dolor de cabeza
- fiebre
- sensación de cansancio
- sangrado nasal
- náuseas
- vómitos
- dolor de estómago
- inflamación del revestimiento del estómago
- estreñimiento
- diarrea
- dolor de boca y garganta
- inflamación de las mucosas, como las encías (mucositis)
- disminución del apetito
- pérdida de peso

- dolor de huesos o músculos
- piel seca
- descamación de la piel
- cambio de color de la piel y de las uñas
- puntos pequeños de sangre debajo de la piel
- erupción
- pérdida de cabello (alopecia)
- niveles altos de bilirrubina en la sangre, un producto de descomposición de los glóbulos rojos, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (hiperbilirrubinemia)
- aumento de la concentración en sangre de una enzima hepática (alanina aminotransferasa)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- conjunto de síntomas similares a los de la neumonía, como fiebre, escalofríos, tos y problemas respiratorios, que se producen sin signos de infección en el pulmón (síndrome de neumonía idiopática)
- incapacidad de los pulmones para suministrar oxígeno a la sangre (fallo respiratorio)
- dificultad para respirar
- infección en la sangre (sepsis)
- infección en la sangre causada por la bacteria Klebsiella (sepsis por Klebsiella)
- infección pulmonar (neumonía)
- infección de la boca causada por un hongo (candidiasis oral)
- infección de los folículos pilosos (foliculitis)
- aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- aumento de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyltransferasa)
- tensión arterial baja (hipotensión)
- niveles bajos de oxígeno en la sangre (hipoxia)
- agrandamiento del hígado
- agrandamiento del bazo
- lesión nerviosa en los brazos o las piernas que causa dolor o entumecimiento, quemazón y hormigueo (neuropatía periférica)
- problemas con los nervios que causan dolor o entumecimiento, sensación de quemazón y hormigueo (neuropatía sensorial periférica)
- dolor nervioso
- problemas con el sentido del gusto
- visión borrosa
- ojos secos
- sofocos
- tos
- indigestión
- enfermedad por reflujo en la que el ácido del estómago sube por encima del estómago hasta el esófago o tubo digestivo (enfermedad por reflujo gastroesofágico)
- sangrado de la encía (sangrado gingival)
- dolor de garganta
- dificultad para tragar
- inflamación del intestino grueso que provoca dolor y diarrea (colitis)
- inflamación del tubo digestivo (esofagitis)
- sangre en el vómito
- hemorragia rectal
- inflamación del estómago y el intestino
- úlceras bucales
- dolor general
- dolor al orinar

- sangre en la orina
- falta de menstruación
- sangrado entre periodos de menstruación
- sangrado entre periodos menstruales
- menstruación irregular
- dolor en la vulva y la vagina
- menopausia precoz
- aumento de peso
- moratones
- picor
- enrojecimiento de la piel
- cortes o rozaduras en la piel
- niveles bajos de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- niveles bajos de reticulocitos, un tipo de glóbulo rojo inmaduro (reticulocitopenia)
- sangrado en una zona del cerebro relacionada con el equilibrio y la coordinación (hemorragia cerebelosa)
- acumulación anormal de líquido que rodea el cerebro y la médula espinal (hidrocefalia)
- niveles bajos de albúmina, una proteína de la sangre (hipoalbuminemia)
- niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia)
- dolor articular
- mayor tiempo de coagulación de la sangre
- niveles más elevados de un indicador de inflamación (proteína C reactiva)
- más tiempo para que las células trasplantadas empiecen a crecer y a producir células sanguíneas normales (retraso del injerto)

Otros efectos adversos de Casgevy

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- trastorno del sistema inmunológico (linfocitosis hemofagocítica) en el que tipos de glóbulos blancos (histiocitos y linfocitos) se acumulan en los órganos, provocando una inflamación excesiva y la destrucción de los tejidos. Los síntomas pueden incluir fiebre que no se debe a una infección y no responde a los antibióticos, agrandamiento del hígado y/o bazo, erupciones cutáneas, problemas respiratorios, facilidad para la aparición de hematomas, tensión arterial baja, anomalías renales y problemas cardiacos
- dificultad para respirar, lo que podría requerir oxígeno para ayudarle a respirar, a veces con dolor de pecho, fiebre, escalofríos o tos (síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- conjunto de síntomas similares a los de la neumonía, como fiebre, escalofríos, tos y problemas respiratorios, que se producen sin signos de infección en el pulmón (síndrome de neumonía idiopática)
- aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia)
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia)
- niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia)
- dolor de cabeza
- sensación de entumecimiento, hormigueo, pinchazos (parestesia)
- sangrado nasal
- erupción
- puntos pequeños de sangre debajo de la piel
- fiebre
- escalofríos
- más tiempo para que las células trasplantadas empiecen a crecer y a producir células sanguíneas normales (retraso del injerto)
- acontecimientos como escalofríos y aumento de la frecuencia cardiaca en el momento en que se le administra Casgevy (reacciones relacionadas con la perfusión)

Informe a su médico o enfermero si presenta alguno de estos efectos adversos. **Informe a su médico o enfermero inmediatamente** si alguno de estos efectos adversos empeora.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Casgevy

La siguiente información está destinada únicamente a médicos y enfermeros.

Dado que este medicamento será administrado por un médico o enfermero cualificado, ellos son los responsables de la correcta conservación del medicamento antes y durante su uso, así como de su correcta eliminación.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada vial.

Conservar congelado, a $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos, durante un máximo de dos años. Mantener los viales en la caja hasta el momento de la descongelación. Descongelar los viales de uno en uno. No descongelar hasta el momento de la perfusión. No volver a congelar después de la descongelación. Una vez descongelado, conservar a temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) y perfundir en 20 minutos.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento no utilizado debe eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de material de origen humano.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Casgevy

- El principio activo es exagamglogén autotemcel. Cada ml de Casgevy contiene $4 - 13 \times 10^6$ células CD34^+ (células madre de la sangre).
- Los demás componentes son una solución utilizada para conservar células congeladas, que contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO) y dextrano 40. Ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a recibir Casgevy”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Casgevy es una dispersión para perfusión semitransparente. Casgevy se presenta en viales de 1,5 ml a 20 ml. Cada caja contiene uno o más viales. Una caja puede contener hasta 9 viales. El número de viales depende de la dosis de cada paciente. Su dosis puede consistir en varios viales y cajas.

Su nombre y fecha de nacimiento, así como la información codificada que le identifica como destinatario, están impresos en cada caja y vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Para profesionales sanitarios únicamente

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Casgevy está destinado al uso autólogo únicamente. No tome muestras, altere ni irradie el medicamento. La irradiación podría provocar la inactivación del medicamento.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Casgevy deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Recipiente y conservación de Casgevy

- Casgevy se envía al centro de tratamiento en un recipiente criogénico.
- Confirme los identificadores del paciente en la(s) etiqueta(s) del medicamento y en la ficha de información del lote (LIS).
- Conserve en la fase de vapor del nitrógeno líquido at ≤ -135 °C hasta que esté listo para descongelar y administrar.

Preparación previa a la administración

- Coordine los tiempos de descongelación y de perfusión de Casgevy. Confirme la hora de perfusión con antelación y ajuste la hora de inicio de la descongelación para que Casgevy esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté listo, ya que Casgevy se debe administrar en los 20 minutos siguientes a la descongelación del vial. Descongele y perfunda un vial cada vez.
- Antes de la descongelación, confirme que la identidad del paciente coincide con la información del paciente que figura en el vial o viales de Casgevy. No descongele los viales de Casgevy si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con la del paciente previsto.
- Una dosis de Casgevy puede consistir en uno o más viales crioconservados específicos del paciente. Cuente todos los viales y confirme que cada vial se encuentra dentro del periodo de validez utilizando la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta.
- Reúna los materiales necesarios para descongelar y extraer el producto de los viales. A excepción del baño de agua, estos materiales son de un solo uso. Reúna suficientes materiales para cada vial que se vaya a administrar:
 - Baño de agua
 - Torundas con alcohol
 - Adaptador del vial (para poder extraer sin aguja)
 - Filtro de acero inoxidable de 18 micras
 - Jeringa Luer Lock de 30 ml
 - Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable (son necesarios de 5 a 10 ml para cada vial)
 - Jeringa Luer Lock de 10 ml para el aclarado con solución de cloruro de sodio

Descongelación de los viales de Casgevy

- Cuando la dosis consista en varios viales, se debe descongelar y administrar cada vial de uno en uno. Mientras se descongela un vial, los viales restantes deben permanecer en criopreservación a ≤ -135 °C.
- Descongele cada vial a 37 °C utilizando un baño de agua. Asegúrese de que la temperatura del baño de agua no supere los 40 °C.

- Descongele cada vial sujetando el cuello del vial, agitando suavemente en sentido horario y antihorario. Esto puede llevar entre 10 y 15 minutos. No deje el vial desatendido durante la descongelación.
- La descongelación habrá finalizado cuando dejen de verse cristales de hielo en el vial.
- Una vez descongelado, retire el vial del baño de agua inmediatamente.
- El producto descongelado debe tener el aspecto de una dispersión celular translúcida sin partículas extrañas.
- Se debe perfundir en los 20 minutos siguientes a la descongelación.
- El medicamento descongelado no se debe volver a congelar.

Administración de Casgevy

Casgevy es solo para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente que figuran en los viales de Casgevy. No perfundir Casgevy si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con la del paciente previsto.

La dosis de un paciente puede consistir en varios viales. Se deben administrar todos los viales. Se debe perfundir todo el volumen de cada vial proporcionado. Si se suministra más de un vial, **administre cada vial por completo antes de proceder a la descongelación y perfusión del siguiente vial.**

1. Colocación del adaptador del vial y del filtro

- Retire la lengüeta levadiza de la cápsula de cierre del vial; limpie el tabique con una torunda con alcohol.
- Retire la cápsula de cierre del pincho del adaptador.
- Con el pulgar y el índice de ambas manos, empuje el adaptador hacia el interior del tabique del vial, aplicando la misma presión hasta que oiga un único chasquido.
- Tire hacia arriba del adaptador hasta que note que se bloquea.
- Acople el filtro al adaptador del vial.

2. Extracción de Casgevy del vial

- Acople una jeringa vacía de 30 ml al filtro.
- Extraiga todo el volumen del producto del vial.
- Retire la jeringa llena de producto del filtro y déjela a un lado.
- Extraiga 5-10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en la jeringa vacía de 10 ml.
- Acople la jeringa llena de solución de cloruro de sodio al filtro.
- Inyecte la solución de cloruro de sodio y retire la jeringa vacía del filtro. Deseche la jeringa vacía.
- Acople la jeringa llena de producto al filtro.
- Extraiga el contenido del vial en la jeringa del producto y, a continuación, retire la jeringa del filtro.
- Puede despegar la etiqueta opcional de identificación del producto/paciente de la ficha de información del lote (LIS) y pegarla en la jeringa.

3. Administración de Casgevy mediante un catéter venoso central

- Casgevy se debe administrar en los 20 minutos siguientes a la descongelación del producto.
- Dos personas deberán confirmar y verificar la identificación del paciente en la cabecera de la cama antes de la perfusión de cada vial.
- Casgevy se administra en bolo intravenoso.
- El volumen total de Casgevy administrado en una hora no debe superar los 2,6 ml/kg.
- No utilice un filtro en línea durante la perfusión de Casgevy.

- Después de la administración de cada vial de Casgevy, aclare la línea principal con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable.

Repita los pasos anteriores con cada vial restante.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Casgevy deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Casgevy (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.