

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Casgevy $4...13 \times 10^6$ rakku/ml infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Casgevy (eksagamglogeenautotemtseel) on geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab vereloome tüvirakke ja eellasrakke, mida on *ex vivo* muundatud *BCL11A* geeni erütroidispetsiifilise võimendaja piirkonnas CRISPR/Cas9 tehnoloogiaga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Casgevy patsiendispetsiifiline viaal sisaldab eksagamglogeenautotemtseeli (geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsiooni) partiist sõltuvas kontsentratsioonis. Ravim on pakendatud ühte või mitmesse viaali, mis sisaldavad elujõuliste CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni infusioonidispersiooni kontsentratsioonis $4...13 \times 10^6$ rakku/ml ja mis on suspendeeritud külmsäilituslahuses.

Üks viaal sisaldab 1,5...20 ml infusioonidispersiooni.

Ravimi kvantitatiivne teave, sealhulgas manustatavate viaalide arv (vt lõik 6), on esitatud partii teabelehes (LIS), mis asub transportimiseks kasutatava krüokonteineri kaane sees.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Selle ravimi üks milliliiter sisaldab 50 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO).

Selle ravimi üks milliliiter sisaldab 3,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Poolläbipaistev rakkude infusioonidispersioon, mis ei sisalda võõrosakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Beeta-talasseemia

Casgevy on näidustatud transfusioonisõltuva beeta-talasseemia raviks vähemalt 12-aastastel patsientidel, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine ning inimese koosobivuse antigeenide alusel sobivat vereloome tüvirakkude doonorit ei leidu.

Sirprakk-haigusseisund

Casgevy on näidustatud raske sirprakk-haigusseisundi raviks korduvate vasooklusiivsete kriisidega vähemalt 12-aastastel patsientidel, kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine ning inimese koosobivuse antigeenide alusel sobivat vereloome tüvirakkude doonorit ei leidu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Casgevyt peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses arst, kellel on vereloome tüvirakkude siirdamise ja β -hemoglobiinopaatiatega patsientide ravi kogemus ning kes on saanud selle ravimi manustamise ja patsientide haldamise väljaõppe.

Enne mobiliseerimise, afereesi ja müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamist tuleb veenduda, et vereloome tüvirakkude siirdamine on patsiendile sobiv.

Annustamine

Casgevy on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest annusest, mis sisaldab elujõuliste CD34⁺ rakkude infusioonidispersiooni ühes või mitmes viaalis.

Casgevy minimaalne soovitatav annus on 3×10^6 CD34⁺ rakku/kg kehamassi kohta.

Vt annuse lisateavet kaasasolevast partii infolehest (*Lot information sheet*, LIS).

Mobiliseerimine ja aferees

Ravimpreparaadi valmistamiseks vajalike CD34⁺ rakkude isoleerimiseks tuleb mobiliseerida patsiendi CD34⁺ vereloome tüvirakud ja eellasrakud, millele järgneb aferees.

Preparaadi valmistamiseks tuleb igas mobiliseerimise ja afereesi tsükli koguda maksimaalsel hulgal CD34⁺ rakke. Preparaadi valmistamiseks tuleb rakke koguda tsükli kahel järjestikusel päeval, kui see on kliiniliselt talutav. Preparaadi valmistamiseks on soovitatav koguda kokku vähemalt 20×10^6 CD34⁺ rakku/kg. Kogutud rakud tuleb saata preparaadi valmistamiseks ka juhul, kui sihtkogust ei saavutatud. Lisaks tuleb koguda vähemalt 2×10^6 CD34⁺ rakku/kg muundamata päästerakke varundamiseks. Vajaduse korral võib päästerakkude varu kogumiseks kasutada kolmandat rakkude kogumise päeva.

Kui pärast esmast ravimpreparaadi valmistamist ei ole Casgevy minimaalse annuse nõuded täidetud, peab patsient tegema läbi täiendavad mobiliseerimise ja afereesi tsüklid, et preparaadi valmistamiseks oleks saadaval rohkem rakke. Iga mobiliseerimise ja afereesi tsükli vahele peab jääma vähemalt 14 päeva.

Patsiendilt tuleb tagavaraks koguda $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg muundamata päästerakke ja külmsäilitada need enne müeloablatiivset konditsioneerivat ravi ning Casgevy infundeerimist.

Neid muundamata rakke võib päästemeetmena vaja minna järgmistel juhtudel: Casgevy kahjustumine pärast müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamist ja enne Casgevy infusiooni, neutrofiilide siirdumise nurjumine või siiriku kadu pärast Casgevyga infundeerimist.

Kliinilises uuringus kasutatud mobiliseerimisskeemist ülevaate saamiseks vt lõik 5.1. Enne Casgevyga ravi alustamist tutvuge mobiliseerimiseks kasutatava(te) ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõttega.

Beeta-talasseemia

Enne afereesi on soovitatav teha patsiendile erütrotsüütide (*red blood cell*; RBC) ülekanne/ülekanded, et üldhemoglobiini (Hb) kontsentratsioon püsiks ≥ 11 g/dl.

Sirprakk-haigusseisund

Enne afereesi on soovitatav asendada patsiendi erütrotsüüdid või teha lihtsalt vereülekanne/-ülekanded, et S-hemoglobiini (HbS) sisaldus moodustaks üldhemoglobiinist $< 30\%$ ja üldhemoglobiini kontsentratsioon püsiks ≤ 11 g/dl.

Haigust modifitseeriv ravi (näiteks hüdroksüürea/hüdroksükarbamiidi, krisanlizumabi või vokselotoori kasutamine) tuleb katkestada kaheksa nädalat enne mobiliseerimist ja konditsioneeriva ravi kavandatud algust.

Sirprakk-haigusseisundiga patsientide puhul ei tohi mobiliseerimiseks manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF).

Konditsioneeriv ravi

Enne Casgevy infusiooni tuleb teostada täielik müeloablatiivne konditsioneeriv ravi. Konditsioneerivat ravi ei tohi alustada enne, kui volitatud ravikeskus on kogu Casgevy annust moodustavate viaalide komplekti kätte saanud ning saanud kinnituse, et on saadaval muundamata CD34⁺ rakkude varu. Kliinilises uuringus kasutatud konditsioneerivast ravist ülevaate saamiseks vt lõik 5.1. Enne müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamist tutvuge vastava(te) ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõttega.

Beeta-talasseemia

Patsientide üldhemoglobiini kontsentratsiooni on 60 päeva enne müeloablatiivset konditsioneerivat ravi soovitatav hoida tasemel ≥ 11 g/dl.

Sirprakk-haigusseisund

Vähemalt kaheksa nädalat enne müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamist on patsientidele soovitatav teha erütrotsüütide asendus või vereülekanne/-ülekanded, et S-hemoglobiini sisaldus moodustaks üldhemoglobiinist $< 30\%$ ja üldhemoglobiini kontsentratsioon püsiks ≤ 11 g/dl. Erütrotsüütide asenduse või vereülekannete alustamisel tuleb katkestada haigust modifitseeriv ravi (näiteks hüdroksüürea/hüdroksükarbamiidi, krisanlizumabi või vokselotoori kasutamine).

Raua sisaldust vähendav kelaatravi tuleb lõpetada vähemalt seitse päeva enne müeloablatiivset konditsioneerivat ravi.

Kaaluda tuleb ka võimalike krambihoogude preventiooni. Ravimite koostoimeid puudutava teabega tutvumiseks vaadake müeloablatiivses konditsioneerivas ravis kasutatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Asutuse eeskirjade kohaselt tuleb kaaluda hepaatilise venooklusiivse haiguse / hepaatilise sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi preventiooni.

Enne müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamist kontrollige, kas saadaval on Casgevy annuse manustamiseks ettenähtud viaalide tervikkomplekt ja muundamata päästerakud. Vaadake viaalide hulga ja Casgevy koguanuse kontrollimiseks preparaadi saadetiisega kaasasolevat partii infolehte (LIS).

Premedikatsioon

Infusioonireaktsiooni tekkevõimaluse vähendamiseks on soovitatav enne Casgevy infusiooni manustada premedikatsiooniks paratsetamooli ja difenhüdramiini või samaväärset ravimit vastavalt asutuse juhenditele.

Patsientide erirühmad

35-aastased ja vanemad patsiendid

Casgevy kasutamist > 35 aasta vanustel patsientidel ei ole uuritud. Casgevy ohutus ja efektiivsus sellel rühmal ei ole tõestatud. Iga patsiendi puhul tuleb kaaluda ravist saadavat kasu võrreldes vereloome tüvirakkude siirdamisega seotud riskidega.

Neerukahjustus

Casgevy kasutamist neerukahjustusega patsientidel (määratletud kui hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 60 ml/min/1,73 m²) ei ole uuritud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Casgevy kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Casgevy ohutus ja efektiivsus < 12 aasta vanustel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) suhtes seropositiivsed patsiendid

Casgevy kasutamist HIV-1, HIV-2, HBV või HCV-ga patsientidel ei ole uuritud. Enne tootmise tarbeks rakkude kogumist tuleb vastavalt kohalikele juhistele teha HIV-1, HIV-2, HBV, HCV ning võimalike teiste nakkusetekitajate analüüsid. Casgevyt ei tohi kasutada aktiivse HIV-1, HIV-2, HBV või HCV-ga patsientidel.

Patsiendid, kellele on varem siiratud vereloome tüvirakke

Casgevy kasutamist patsientidel, kellele on varem siiratud allogeenseid või autoloogseid vereloome tüvirakke, ei ole uuritud. Neil patsientidel ei ole soovitatav Casgevyt raviks kasutada.

Manustamisviis

Casgevy on ette nähtud vaid intravenoosseks manustamiseks.

Pärast müeloablatiivse konditsioneeriva ravi lõpetamist ja enne Casgevy infusiooni peab mööduma vähemalt 48 tundi. Casgevy tuleb manustada vähemalt 48 tundi ja mitte rohkem kui seitse päeva pärast müeloablatiivse konditsioneeriva ravimi viimase annuse manustamist.

Enne sulatamist ning manustamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Casgevy viaali(de)l olevale unikaalsele patsienditeabele ja saatedokumentidele. Manustatavate viaalide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud partii infolehel (LIS) (vt lõik 4.4).

Casgevy tuleb manustada tsentraalse veenikateetri kaudu intravenoosse boolusena. Casgevy infusioon tuleb teha nii kiiresti kui võimalik ja mitte hiljem kui 20 minutit pärast sulatamist. Rohkem kui ühe viaali korral **tuleb manustada kõigi viaalide sisu**. Infundeerida tuleb iga viaali kogu maht.

Casgevy ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on toodud lõigus 6.6.

Pärast Casgevy manustamist

Pärast Casgevy infusiooni tuleb järgida standardseid vereloome tüvirakkude siirdamise järgseid patsiendi jälgimise ja ravi eeskirju, sealhulgas jälgida täisvere analüüse ja vereülekande vajadust.

Casgevy infusioonile järgneval esimesel kolmel kuul vajalikke verepreparaate tuleb kiiritada.

Pärast Casgevy infusiooni võib vajalik olla raua sisaldust vähendava kelaativa ravi taasalusamine. Vähemalt kolm kuud tuleb hoiduda mittemüelosupressiivsete rauda kelaativate ainete kasutamisest ja vähemalt kuuel Casgevy infusioonile järgneval kuul ei ole soovitatav kasutada müelosupressiivseid rauda kelaativaid aineid. Raua kelaatimise asemel võib kasutada flebotoomiat, kui see on asjakohane (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Arvesse tuleb võtta ka mobilisatsiooniks ja müeloablatiivseks konditsioneerivaks raviks kasutatavatele ravimitele kohalduvaid vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arvesse tuleb võtta ka mobiliseerimiseks ja müeloablatiivseks konditsioneerivaks raviks kasutatavatele ravimitele kohalduvaid hoiatusi ning ettevaatusabinõusid.

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogse kasutamine

Casgevy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Casgevyt ei tohi manustada, kui ravimimärgiste teave partii infolehel (LIS) ei vasta patsiendi isikule.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Casgevyt on testitud steriilsuse, mükoplasma ja endotoksiinide suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Casgevyt manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Casgevy võib esile kutsuda ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas Cas9 tõttu. Casgevys sisalduva dimetüülsulfoksiidi (DMSO) või dekstraan 40 tõttu võivad tekkida rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia. Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni hoolikalt jälgida. Enne infusiooni alustamist ja ligikaudu iga 30 minuti järel alates esimese Casgevy viaali infundeerimisest kuni 2 tunni möödumiseni viimase Casgevy viaali infundeerimise lõpetamisest tuleb mõõta elutähtsaid näitajaid (vererõhk, südame löögisagedus ja hapnikusaturatsioon) ning jälgida võimalike sümptomite tekke suhtes.

Potentsiaalne neutrofiilide siirdumise nurjumine

Vereloome tüvirakkude siirdamisega kaasneb risk, et neutrofiilide siirdumine nurjub. See tähendab, et neutrofiilid ei siirdu pärast Casgevy infusiooni ning vajalik on muundamata CD34⁺ päästerakkude

kasutamine. Jälgida tuleb patsientide neutrofiilide absoluutarvu (*absolute neutrophil count*; ANC) ning infektsiooni tuleb ravida vastavalt standardsetele juhiste ja meditsiinilise hinnangule. Neutrofiilide siirdumise nurjumise korral tuleb patsiendile infundeerida päästemeetmena kasutatavad CD34⁺ rakud (vt lõik 4.8).

Trombotsüütide hilistunud siirdumine

Casgevy manustamisel on allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega võrreldes täheldatud pikemat mediaanset trombotsüütide siirdumisaega. Trombotsüütide siirdumiseni on võimalik suurem veritsusrisk.

Patsiente tuleb veritsuse suhtes jälgida lähtudes standardsetest juhistest ja meditsiinilisest hinnangust. Trombotsüütide arvu tuleb kuni trombotsüütide siirdumise ja trombotsüütide funktsiooni taastumiseni sageli hinnata. Kui kliinilised sümptomid viitavad veritsuste sagenemisele, tuleb kindlaks määrata vererakkude arv ja teha muud asjakohased analüüsid (vt lõik 4.8).

Ebapiisava mobiliseerimise/afereesi risk sirprak-haigusseisundiga patsientidel

Sirprak-haigusseisundiga patsiendid vajavad rohkem mobiliseerimise ja afereesi tsükleid kui transfusioonõltuva beeta-talasseemiaga patsiendid ning neil on suurem piisava mobiliseerimise/afereesi ebaõnnestumise risk. Teavet kogutavate CD34⁺ rakkude soovitatava sihtkoguse kohta vt lõik 4.2. Teavet mobiliseerimise ja afereesi tsüklite keskmise arvu kohta ja üldisi katkestamise sagedusi vt lõik 5.1.

Geeni täppismuutmisega seotud onkogenees

Casgevy kliinilistes uuringutes ei ole teatatud ühestki müelodüsplaasia, leukeemia ega lümfoomi juhust. Geeni täppismuutmisega seotud onkogenees on teoreetiline risk. Pärast ravi Casgevyga tuleb patsiente kord aastas kontrollida (sealhulgas teha täisvere analüüs). Müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi avastamisel tuleb pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole, et määrata kindlaks analüüsiks sobivad proovid.

Immunogeensus

Immuunvahendatud reaktsioone Casgevy kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Ei ole teada, kas varem moodustunud Cas9 vastased antikehad (sh pärast hiljutist *Streptococcus pyogenes*'e infektsiooni tekkinud) võivad tekitada immuunvahendatud reaktsioone ja/või põhjustada Cas9 jääke sisaldavate rakkude elimineerimist.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Casgevyga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Pikaajaline jälgimine

Patsiente tuleb üks kord aastas kontrollida (sealhulgas täisvere analüüse) lähtudes standardsetest juhistest ja meditsiinilisest hinnangust. Eeldatakse, et patsiendid kaasatakse pikaajalisse jälgimiskavasse, et paremini mõista Casgevy pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 5,3...70 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,3...4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvesse tuleb võtta ka mobiliseerimiseks ja müeloablatiivseks konditsioneerivaks raviks kasutatavate ainete võimalikke koostoimeid teiste ravimitega.

Vormikohaseid ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Eeldatavalt ei ole Casgevy koostoimeid maksa tsütokroom P-450 ensüümide perekonna ega ravimi transporteritega.

Hüdroksüüurea/hüdroksükarbamiidi kasutamine tuleb katkestada vähemalt kaheksa nädalat enne mobiliseerimist ja konditsioneeriva ravi algust. Casgevy infusiooni järgselt hüdroksüüurea/hüdroksükarbamiidi kasutamise kogemused puuduvad.

Vokselotoori ning krisanlizumabi kasutamine tuleb katkestada vähemalt kaheksa nädalat enne mobiliseerimist ja konditsioneeriva ravi algust, sest nende võimalik koostoime mobiliseerimiseks ja müeloablatiivseks konditsioneerivaks raviks kasutatavate ravimitega ei ole teada.

Rauda kelaativate ainete manustamine tuleb konditsioneeriva ravimiga tekkida võiva koostoime tõttu katkestada vähemalt seitse päeva enne müeloablatiivse konditsioneeriva ravi algust. Mõned rauda kelaativad ained on müelosupressiivsed. Vähemalt kolm kuud tuleb hoiduda mittemüelosupressiivsete rauda kelaativate ainete kasutamisest ja vähemalt kuuel Casgevy infusioonile järgneval kuul ei ole soovitatav kasutada müelosupressiivseid rauda kelaativaid aineid. Rauda kelaatimise asemel võib kasutada flebotoomiat, kui see on asjakohane.

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Casgevyga ravi ajal või järel ei ole uuritud. Ettevaatusmeetmena ei ole elusvaktsiinidega vaktsineerimine soovitatav vähemalt 6 nädala jooksul enne konditsioneeriva ravi algust, Casgevyga ravi ajal ja kuni hematoloogilise taastumiseni pärast ravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Enne iga mobiliseerimistsükli alustamist tuleb veenduda, et seerumi rasedustest annab negatiivse tulemuse, ning negatiivset tulemust tuleb uuesti kinnitada enne müeloablatiivset konditsioneerivat ravi. Ekspositsiooni puudutavaid andmeid ei ole küllaldaselt andmaks konkreetseid soovitusi Casgevyga ravi järel vajalikust rasestumisvastaste meetmete rakendamise kestusest.

Rasestumisvõimelised naised ja eostamisvõimelised mehed peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit alates mobilisatsiooni algusest ning jätkama selle kasutamist vähemalt kuus kuud pärast müeloablatiivset konditsioneerivat ravi. Tutvuge ka müeloablatiivses konditsioneerivas ravis kasutatava ravimiparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Rasedus

Eksagamglogeenautotemtseeli rasedatel kasutamist puudutavad kliinilised andmed puuduvad. Loomkatseid eksagamglogeenautotemtseeli reproduktiiv- ja arengutoksilisuse hindamiseks ei ole läbi viidud, mistõttu ei saa sedastada, kas see võib rasedatele manustamise korral lootele kahjulik olla. Ei ole teada, kas eksagamglogeenautotemtseel võib lootele üle kanduda. Casgevyt ei tohi müeloablatiivse konditsioneeriva raviga seotud riski tõttu raseduse ajal manustada. Casgevy infusiooni järgse rasestumisega seonduv tuleb läbi arutada raviarstiga (vt ülaltoodud teavet rasestumisvastaste meetmete kohta).

Imetamine

Ei ole teada, kas eksagamglogeenautotemtseel eritub rinnapiima või kandub rinnaga toidetavale imikule üle. Asjaomased andmed puuduvad.

Tutvuge imetamisaege manustamise osas ka mobiliseerimiseks ja müeloablatiivses konditsioneerivas ravis kasutatava(te) ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõttega. Müeloablatiivse konditsioneeriva raviga seotud võimalike riskide tõttu tuleb imetamine konditsioneeriva ravi ajaks katkestada.

Casgevy ravijärgne imetamist puudutav otsus tuleb läbi arutada raviarstiga, võttes arvesse rinnaga toitmise kasu lapsele ning Casgevyst tingitud või ema haigusseisundiga kaasnevaid võimalikke kahjulikke mõjusid.

Fertiilsus

Eksagamglogeenautotemtseeli mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes pole hinnatud mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele. Saadaval on andmed müeloablatiivse konditsioneeriva raviga kaasnevast viljatusriskist. Sellest johtuvalt on enne ravi soovitatav kaaluda viljakuse säilitamise võimalusi, näiteks sperma või munarakkude külmsäilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Casgevy ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Arvesse tuleb võtta ka mobiliseerimiseks ja müeloablatiivses konditsioneerivas ravis kasutatavate ravimite toimet reaktsioonikiirusele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Casgevy ohutust on hinnatud kahes avatud ühe ravirühmaga uuringus (uuringud 111 ja 121) ning ühes pikaajalise järelkontrolliga uuringus (uuring 131), kus Casgevylt said raviks 97 transfusioonsõltuva beeta-talasseemia või sirprak-haigusseisundiga noorukit ja täiskasvanut.

Casgevyga ravile eelnes perifeerse vere mobiliseerimine granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (*granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF) ja pleriksafooriga transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel ning sirprak-haigusseisundiga patsientidel üksnes pleriksafooriga. Sellele järgnesid aferees ja müeloablatiivne konditsioneeriv ravi busulfaaniga.

Ohutusprofiil oli üldjoontes kooskõlas busulfaanipõhise müeloablatiivse konditsioneeriva ravi ning mobiliseerimisele ja afereesile järgneva vereloometüvirakkude siirdamise puhul eeldatavaga.

Casgevy manustamisele järgneva järelkontrolli kestuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel (N = 54) 22,8 (2,1; 51,1) kuud ning sirprak-haigusseisundiga patsientidel (N = 43) 17,5 (1,2; 46,2) kuud.

Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidest kahel (3,7%) esines Casgevyale omistatavaid raskeid kõrvaltoimeid: ühel patsiendil (1,9%) tekkis hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos, äge respiratoorse distressi sündroom, idiopaatilise pneumoonia sündroom ja peavalu ning ühel patsiendil (1,9%) avaldusid hilistunud siirdumine ja trombotsütopeenia. Casgevyale omistatavaid raskeid kõrvaltoimeid ei tekkinud ühelgi sirprak-haigusseisundiga patsiendil.

Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidest ühel (1,9%) tekkis eluohtlike raskete kõrvaltoimete alla liigituv ajuverejooks, mis oli omistatav busulfaanipõhisele müeloablatiivsele konditsioneerivale ravile.

Üks (2,3%) sirprak-haigusseisundiga patsient suri COVID-19 infektsiooni ja sellele järgnenud hingamispuudulikkuse tõttu. See surmajuht ei olnud Casgevyga seotud.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA-organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud alaneva raskusastme alusel järjestatult.

Tabelites 1, 2, 3 ja 4 on välja toodud mobiliseerimisele/afereesile G-CSF-iga ja pleriksafooriga, mobiliseerimisele/afereesile ainult pleriksafooriga, busulfaaniga müeloablatiivsele konditsioneerivale ravile ning Casgevyle omistatavad kõrvaltoimed, mis esinesid Casgevyla läbiviidud kliinilistes uuringutes transfusioonsõltuva beeta-talasseemia ja sirprak-haigusseisundiga patsientidel.

Tabel 1. Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel, kellele manustati G-CSF-i ja pleriksafoori (N = 59), avaldunud mobiliseerimisele/afereesile omistatavad kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukotsütoos, trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpokaleemia
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Orofarüngeaalne valu
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, oraalne hüpesteesia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu*	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu, pürekcia

* Lihaste ja luustiku valu hõlmas seljavalu, luuvalu, lihasluukonda haaravat rindkerevalu, kaelavalu, mitte kardiaalset rindkerevalu, valu jäsemetes.

Tabel 2. Sirprak- haigusseisundiga patsientidel, kellele manustati pleriksafoori (N = 58), avaldunud mobilisatsioonile/afereesile omistatavad kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired		Kriisidega sirprakuline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperfosfateemia, hüpomagneesium
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Äge rindkerekõhustus
Seedetrakti häired	Kõhuvalu*, iiveldus, oksendamine	Kõhulahtisus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu†	Artralgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu, väsimus

* Kõhuvalu hõlmas ülakõhuvalu.

† Lihaste ja luustiku valu hõlmas seljavalu, luuvalu, rindkerevalu, kaelavalu, mittekardiaalset rindkerevalu ja valu jäsemetes.

Tabel 3. Transfusioonisõltuva beeta-talasseemia ja sirprak- haigusseisundiga patsientidel (N = 97) avaldunud busulfaaniga müeloablatiivsele konditsioneerivale ravile omistatavad kõrvaltoimed*

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		Pneumoonia, sepsis, <i>Klebsiella pneumoniae</i> tekkeline sepsis, oraalne kandidiaas, follikuliit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia, neutropeenia, aneemia, lümfopeenia†, leukopeenia	Pantsütopeenia, retikulotsütopeenia, splenomegalia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüperfosfateemia, hüpomagneesium, vedelikupeetus, hüpofosfateemia	Hüpoalbumineemia, hüpokaltseemia
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Ajuverejooks, hüdrotsfaalia, perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, neuralgia, düsgeusia
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine, silmade kuivus
Südame häired		Tahhükardia
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks, orofarüingeaalne valu	Hingamispuudulikkus, idiopaatilise pneumoonia sündroom, hüpoksia, düspnoe, köha

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Seedetrakti häired	Mukosiit [‡] , iiveldus, oksendamine, kõhuvalu [§] , kõhulahtisus, kõhukinnisus, gastriit	Koliit, düspepsia, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus, hematemees, ösofagiit, düsfaagia, gastrointestinaalne põletik, veriroe, suuhaavandite teke
Maksa ja sapiteede häired	Venooklusiivne maksahaigus, hüperbilirubineemia, kõrgenenudalaniini aminotransferaasi aktiivsus	Kõrgenenud aspartaadi aminotransferaasi aktiivsus, hepatomegalia, kõrgenenud gammaglutamüüli transferaasi aktiivsus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Pigmentatsioonihäire [#] , naha eksfoliatsioon, alopeetsia, täppverevalumid, naha kuivus, lööve ^{**}	Sügelus, erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu ^{††}	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired		Kusemishäire, hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Amenorröa, menstruatsioonidevaheline veritsus, vulvovaginaalne valu, düsmenorröa, ebaregulaarne menstruatsioon, enneaegne menopaus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia, väsimus	Valu
Uuringud	Kaalulangus	Kõrgenenud rahvusvaheline normitud suhe, C-reaktiivse valgu sisalduse tõus, kaalutõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Hilistunud siirdumine, subkutaanne hematoom, naha abrasioon, naha latseratsioon

* Esinemissagedus põhineb kõrgemal esinemusel, mida täheldati transfusioonisõltuva beeta-talasseemiaga patsientidega läbi viidud uuringus 111 või sirprak-haigusseisundiga patsientidega läbi viidud uuringus 121.

[†] Lümfopenia hõlmab CD4 lümfotsüütide hulga vähenemist ja lümfotsüütide arvu langust.

[‡] Mukosiit hõlmab pärapõletikku, limaskestapõletikku, neelupõletikku ja stomatiiti.

[§] Kõhuvalu hõlmab ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus, valu ülakõhus, kõhupiirkonna tundlikkust ja epigastriilist ebamugavustunnet.

[#] Pigmentatsioonihäire hõlmab küünte pigmentatsiooni, naha hüperpigmentatsiooni ja naha hüpopigmentatsiooni.

^{**} Lööve hõlmab dermatiiti, erütematoosset löövet, makulaarset löövet, makulopapulaarset löövet ja papulaarset löövet.

^{††} Lihaste ja luustiku valu hõlmab seljavalu, luuvalu, rindkerevalu ja valu jäsemetes.

Tabel 4. Transfusioonisõltuva beeta-talasseemia ja sirprak-haigusseisundiga patsientidel (N = 97) avaldunud Casgevyle omistatavad kõrvaltoimed*

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopenia ^{†,‡}	Trombotsütoopenia [†] , neutroopenia [†] , aneemia [†] , leukopenia [†]
Immuunsüsteemi häired		Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpokaltseemia [†]
Närvisüsteemi häired		Peavalu [†] , paresteesia
Südame häired		Tahhükardia [†]

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Äge respiratoorse distressi sündroom, idiopaatilise pneumoonia sündroom [†] , ninaverejooks [†]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve ^{†, §} , täppverevalumid [†]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Külmavärinad [†] , püreksia [†]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Hilistunud siirdumine [†] , infusiooniga seotud reaktsioonid [#]

* Esinemissagedus põhineb kõrgemal esinemusel, mida täheldati transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidega läbi viidud uuringus 111 või sirprak-haigusseisundiga patsientidega läbi viidud uuringus 121.

[†] Vähemalt üks kõrvalnäht oli omistatav ka müeloablatiivsele konditsioneerivale ravile busulfaaniga.

[‡] Lümfopenia hõlmas CD4 lümfotsüütide hulga vähenemist ja lümfotsüütide arvu langust.

[§] Lööve hõlmas dermatiiti.

[#] Infusiooniga seotud reaktsioonid hõlmasid külmavärinaid, siinustahhükardiat ja tahhükardiat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombotsüütide siirdumine

Trombotsüütide siirdumine määratleti kui kolm järjestikust trombotsüütide arvu mõõtmistulemust $\geq 20 \times 10^9/l$ transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel ja kolm järjestikust trombotsüütide arvu mõõtmistulemust $\geq 50 \times 10^9/l$ sirprak-haigusseisundiga patsientidel, mis saadi kolmel erineval päeval pärast Casgevy infusiooni ilma seitsme päeva vältel trombotsüütide transfusiooni tegemata. Trombotsüütide siirdumine saavutati kõigil patsientidel.

Uuringus 111 oli transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) 44 (20; 200) päeva (N = 53), ühel patsiendil saavutati trombotsüütide siirdumine vaheanalüüsi ajaks. Trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli noorukitel 45 (20; 199) päeva ja täiskasvanutel 40 (24; 200) päeva. Põrnata patsientide trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan oli funktsioneeriva põrnaga patsientidel täheldatavast lühem. Trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli põrnata patsientidel 34,5 (20; 78) päeva ja funktsioneeriva põrnaga patsientidel 46 (27; 200) päeva.

Uuringus 121 oli sirprak-haigusseisundiga patsientidel täheldatav trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) 35 (23; 126) päeva (N = 43). Trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli noorukitel 44,5 (23; 81) päeva ja täiskasvanutel 32 (23; 126) päeva.

Casgevyga ravi järel ei täheldatud seost veritsuste ja trombotsüütide siirdumiseni kuluva aja vahel.

Neutrofiilide siirdumine

Neutrofiilide siirdumine määratleti kui kolm järjestikust neutrofiilide absoluutarvu mõõtmistulemust ≥ 500 rakku/ μl , mis saadi kolmel erineval päeval pärast Casgevy infusiooni ilma muundamata CD34⁺ päästerakkude kasutamiseta. Neutrofiilide siirdumine saavutati kõigil patsientidel ja ükski patsient ei vajanud CD34⁺ päästerakke.

Uuringus 111 oli transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel neutrofiilide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) 29 (12; 56) päeva (N = 54). Neutrofiilide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli noorukitel 31 (19; 56) päeva ja täiskasvanutel 29 (12; 40) päeva.

Uuringus 121 oli sirprakk-haigusseisundiga patsientidel neutrofiilide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) 27 (15; 40) päeva (N = 43). Neutrofiilide siirdumiseni kuluva aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli noorukitel 28 (24; 40) päeva ja täiskasvanutel 26 (15; 38) päeva.

Seost infektsioonide ja neutrofiilide siirdumiseni kuluva aja vahel ei täheldatud.

Lapsed

Casgevy ohutust on hinnatud 31 transfusioonsõltuva beeta-talasseemia või sirprakk-haigusseisundiga 12...18 aasta vanusel noorukil. Vanuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga noorukite rühmas 14 (12; 17) ja sirprakk-haigusseisundiga noorukite rühmas 15 (12; 17). Järelkontrolli kestuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga noorukite korral 19,6 (2,1; 26,6) kuud ning sirprakk-haigusseisundiga noorukite puhul 14,7 (2,5; 18,7) kuud. Üldiselt oli ohutusprofiil noorukitel ja täiskasvanutel ühesugune. Siirdumiseni kuluv aeg oli noorukitel ja täiskasvanutel sarnane.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei kohaldata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, teised hematoloogilised ained; ATC-kood: B06AX05

Toimemehhanism

Casgevy on rakuteraapia preparaat, mis sisaldab autoloogseid CD34⁺ vereloome tüvirakke ja eellasrakke, mida on *ex vivo* muundatud CRISPR/Cas9 tehnoloogiaga. Äärmiselt spetsiifiline juht-RNA võimaldab CRISPR/Cas9 kompleksil teha DNAsse kaheaheelaline katke täpselt *BCL11A* geeni erütroidspetsiifilise võimendaja piirkonnas transkriptsioonifaktori GATA1 kriitilises seondumiskohas. Täppismuutmise tulemusena on GATA1 seondumine pöördumatult takistatud ja *BCL11A* ekspressioon seetõttu väheneb. *BCL11A* ekspressiooni vähenemisega kaasneb γ -globiini ekspressiooni tõus ja loote hemoglobiini (*foetal haemoglobin*; HbF) valgusüntees erütroidsetes rakkudes, mis kompenseerib transfusioonsõltuva beeta-talasseemia korral puuduvat globiini ning sirprakk-haigusseisundi puhul anomaalset globiini, mis on nende haiguste põhjuseks. Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel korrigeerib γ -globiini süntees eeldatavalt α -globiini ja mitte- α -globiini tasakaalustamatust, vähendades seega ebatõhusat erütropoeesi ja hemolüüsi, ning tõstab üldhemoglobiini taset. Raske sirprakk-haigusseisundiga patsientidel vähendab loote hemoglobiini ekspressioon arvatavalt rakusisest S-hemoglobiini sisaldust, mis aitab ennetada erütrotsüütide sirprakulisust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Casgevy efektiivsust on hinnatud transfusioonsõltuva beeta-talasseemia või sirprakk-haigusseisundiga noorukitel ning täiskasvanutel kahes avatud ühe ravirühmaga uuringus (uuringud 111 ja 121) ning ühes pikaajalise järelkontrolliga uuringus (uuring 131).

Transfusioonsõltuv beeta-talasseemia

Uuring 111 on käimasolev avatud mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, kus hinnatakse Casgevy ohutust ja efektiivsust transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga täiskasvanutel ning noorukitel.

Uuringu 111 järelkontrollist 24 kuu möödumisel kutsuti patsiente liituma käimasoleva pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse uuringuga 131.

Patsiendid vastasid uuringusse kaasamise kriteeriumidele, kui uuringusse registreerimisele eelnenud kahel aastal oli erütrotsüütide ülekannete vajadus olnud vähemalt 100 ml/kg aastas või 10 ühikut aastas. Lisaks pidi patsientide funktsionaalse seisundi skoor Lansky või Karnofsky skaala järgi olema $\geq 80\%$.

Patsiente ei kaasatud uuringusse, kui neile leidis inimese koesobivuse antigeenide alusel sobiv vereloome tüvirakkude doonor. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli äärmuslikult kõrge südame rauasisaldus (patsiendid, kelle kardiaalsete T2* oli magnetresonantsuuringul vähem kui 10 ms) või kaugele arenenud maksahaigus. Kõigile patsientidele tehti maksa magnetresonantsuuring. Patsientidele, kelle magnetresonantsuuringu tulemused osutasid maksa rauasisaldusele ≥ 15 mg/g, tehti täiendavaks hindamiseks maksabiopsia. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle maksabiopsia viitas edasiarenevale fibroosile või tsirroosile.

Uuringu 111 mobiliseerimist alustanud 59 patsiendist 3 (5,1%) katkestasid osalemise enne Casgevy infusiooni, kõik nõusoleku tagasivõtmise tõttu.

Tabelis 5 on esitatud ülevaade (1) kõigi uuringusse 111 kaasatud patsientide ja (2) kõigi uuringu 111 Casgevy infusiooni saanud patsientide peamistest demograafilistest ja algtaseme karakteristikutest.

Tabel 5. Uuringusse 111 kaasatud patsientide demograafilised ja algtaseme karakteristikud

Demograafilised ja haigusega seotud põhinäitajad	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid (N = 59) [§]	Casgevy infusiooni saanud patsiendid [†] (N = 54)
Vanus, n (%)		
Täiskasvanud (vanus ≥ 18 ja ≤ 35 aastat)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Noorukid (vanus ≥ 12 ja < 18 aastat)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Kõik vanuserühmad (vanus ≥ 12 ja ≤ 35 aastat)		
Mediaan (miinimum; maksimum)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Sugu, n (%)		
Naised	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Mehed	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Rass, n (%)		
Asiaadid	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Europiidid	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Segarassid	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Muu	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Andmed puuduvad	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotüüp, n (%)		
β^0/β^0 -taoline [‡]	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Mitte- β^0/β^0 -taoline	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Aastane erütrotsüütide ülekannete vajadus algtasemel (ml/kg)		
Mediaan (miinimum; maksimum)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Aastane erütrotsüütide ülekannete hulk algtasemel		
Mediaan (miinimum; maksimum)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Funktsioneeriva põrnaga patsientide hulk, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)

Demograafilised ja haigusega seotud põhinäitajad	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid (N = 59) [§]	Casgevy infusiooni saanud patsiendid [†] (N = 54)
Algvisiidil määratud maksa rauasisaldus (mg/g) Mediaan (miinimum; maksimum)	3,5 (1,2; 14;8)	3,5 (1,2; 14,0)
Algvisiidil määratud südame rauasisaldusega seotud T2* (ms) Mediaan (miinimum; maksimum)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Algvisiidil määratud seerumi ferritiinisaldus (pmol/l) Mediaan (miinimum; maksimum)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

[§] N tähistab kaasatud patsientide koguarvu, kes allkirjastasid teadva nõusoleku.

[†] Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal 54 patsiendi kohta, kellele manustati Casgevyt, ja 2 patsiendi kohta, kes ootasid Casgevy infusiooni.

[‡] Vähene või puuduv endogeense β -globiini süntees (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ ja $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobiliseerimine ja aferees

Patsientidele tehti enne mobiliseerimist ja afereesi üldhemoglobiini kontsentratsiooni ≥ 11 g/dl hoidmiseks erütrotsüütide ülekandeid, mida jätkati kuni müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamiseni.

Uuringusse 111 kaasatud patsientidele manustati tüvirakkude afereesiks mobiliseerimise otstarbel granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit (G-CSF). Põrnaga patsientidele manustati viis või kuus päeva G-CSF kavandatud annust 5 $\mu\text{g/kg}$ intravenoosse või subkutaanse süstega ligikaudu iga 12 tunni järel. Splenektoomia läbi teinud patsientidele manustati viis või kuus päeva G-CSF kavandatud annust 5 $\mu\text{g/kg}$ üks kord ööpäevas. Splenektoomia läbi teinud patsientide puhul jätkati annuse iga 12 tunni järel manustamisega, kui leukotsüütide või perifeerse vere CD34^+ rakkude arv ei suurenenud. Pärast nelja päeva G-CSF manustamist said kõik patsiendid pleriksafoori kavandatud annuse 0,24 mg/kg, mis manustati subkutaanse süstega umbes 4...6 tundi enne planeeritud afereesi. Afereesi teostati kuni kolmel järjestikusel päeval, et koguda preparaadi valmistamiseks vajalike rakkude ja muundamata CD34^+ päästerakkude küllaldane hulk. Casgevy valmistamiseks ja CD34^+ päästerakkude kogumiseks vajalike mobiliseerimiste ja afereesi tsüklite keskmine (standardhälve) ning mediaanne (minimaalne; maksimaalne) arv oli vastavalt 1,3 (0,7) ja 1 (1; 4).

Konditsioneeriv ravi

Kõigile patsientidele tehti enne Casgevyga ravi täielik müeloablatiivne konditsioneeriv ravi busulfaaniga. Busulfaani manustati neljal järjestikusel päeval intravenoosselt tsentraalse veenikateetriga. Kavandatud algannus oli 3,2 mg/kg üks kord ööpäevas või 0,8 mg/kg iga kuue tunni järel. Busulfaani plasmasisalduse mõõtmiseks võeti asjaomaseid vereproove ning annust kohandati sihtvahemikku jääva ekspositsiooni tagamiseks. Üks kord ööpäevas annustamise korral oli nelja päeva kumulatiivne busulfaani sihtekspositsioon 82 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ (vahemik: 74...90 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$), millele vastav $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ oli 5000 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (vahemik: 4500...5500 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$). Iga kuue tunni järel annustamise korral oli nelja päeva kumulatiivne busulfaani sihtekspositsioon 74 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ (vahemik: 59...89 $\text{mg}\cdot\text{h/l}$), millele vastav $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ oli 1125 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ (vahemik: 900...1350 $\mu\text{M}\cdot\text{min}$).

Enne busulfaaniga konditsioneeriva ravi alustamist said kõik patsiendid võimalike krambihoogude preventsooniks krambivastaseid ravimeid, kuid mitte fenütoiini. Krambihoogude preventsooniks ei kasutatud fenütoiini, lähtudes selle manustamisega kaasnevast tsütokroom P-450 induktsioonist ja sellest tulenevast busulfaani suurenenud kliirensist.

Hepaatilise venooklusiivse haiguse / hepaatilise sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi preventsoon tehti vastavalt asutuse juhiste.

Casgevy manustamine

Patsientidele manustati Casgevy mediaanne (minimaalne; maksimaalne) annus $8,0 (3,0; 19,7) \times 10^6$ CD34^+ rakku/kg intravenoosse infusiooni teel. Kõigile patsientidele manustati enne Casgevy infusiooni antihistamiini ja antipüreetikumi.

Pärast Casgevy manustamist

Esimesel 21 päeval pärast Casgevy infusiooni ei ole G-CSF kasutamine soovitatav. Casgevy on autoloogne preparaat, mistõttu ei ole immunosupressiivsed ravimid pärast alget müeloablatiivset konditsioneerivat ravi vajalikud.

Efektiivsustulemused – beeta-talasseemia

Vaheanalüüsi kaasati 42 patsienti, kellele manustati Casgevyyt ja kes vastasid esmasele efektiivsusanalüüsile kohalduvatele kriteeriumidele. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki uuritavaid, kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Vaheanalüüsi tegemise ajaks oli kaasatud 59 patsienti ja Casgevyyt manustatud 54 patsiendile. Järelkontrolli kogukestuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) alates Casgevy infusioonist oli 22,8 (2,1; 51,1) kuud.

Casgevy efektiivsusanalüüs põhines nende patsientide hindamisel, kelle järelkontroll oli kestnud vähemalt 16 kuud. Esmaseks tulemusnäitajaks oli nende patsientide osakaal, kes ei sõltunud 12 järjestikusel kuul ülekannetest (TI12). Määratluse kohaselt oli selle eelduseks uuringus 111 Casgevy infusioonile järgnenud esimese 24 kuu vahemikku jääval vähemalt 12 järjestikusel kuul erütrotsüütide ülekanneteta hemoglobiini kaalutud keskmine sisaldus ≥ 9 g/dl, mille hindamist alustati siirdamisjärgse tugimeetmena või transfusioonsõltuva beeta-talasseemia raviks vajalikust viimasest erütrotsüütide ülekandest 60 päeva möödumisel.

Efektiivsusandmed on esitatud tabelites 6 ja 7. Tabelis 6 on esitatud (1) kõigi uuringusse 111 kaasatud patsientide ja (2) kõigi uuringus 111 Casgevy infusiooni saanud patsientide esmane tulemusnäitaja. Tabelis 7 on esitatud uuringus 111 Casgevy infusiooni saanud patsientide teisesed tulemusnäitajad.

Tabel 6. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel

Esmane tulemusnäitaja	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid* (N = 45) [†]	Casgevy infusiooni saanud patsiendid* (N = 42) [‡]
TI12 saavutanud patsientide osakaal [§] n (%) (95% usaldusvahemik)	39 (86,7%) (73,2%; 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%; 98,5%)

* Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal.

[†] N tähistab kaasatud patsientide koguarvu, kes allkirjastasid teadva nõusoleku, ega hõlma patsiente, kes analüüsi tegemise ajal olid Casgevy saamise ootel, ega patsiente, kes veel ei olnud esmase tulemusnäitaja suhtes hinnatavad.

[‡] N tähistab esmase efektiivsusanalüüsi valimisse kaasatud patsientide koguarvu, kes moodustasid täieliku analüüsi valimi alamhulga. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki uuritavaid, kes olid saanud Casgevy infusiooni ja kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Valimisse kaasati ka uuritavad, kelle järelkontroll oli surma või Casgevyga seotud kõrvaltoimetest tuleneva uuringus osalemise katkestamise tõttu lühem kui 16 kuud, ning uuritavad, kes said rohkem kui 12 kuud pärast Casgevy infusiooni endiselt erütrotsüütide ülekandeid.

[§] Määratluse kohaselt oli näitaja TI12 kriteeriumide täitmise eelduseks Casgevy infusioonile järgnenud vähemalt 12 järjestikusel kuul erütrotsüütide ülekanneteta hemoglobiini kaalutud keskmine sisaldus ≥ 9 g/dl. Näitaja TI12 hindamist alustati siirdamisjärgse tugimeetmena või transfusioonsõltuva beeta-talasseemia raviks vajalikust viimasest erütrotsüütide ülekandest 60 päeva möödumisel.

Tabel 7. Efektiivsuse teisesed tulemusnäitajad transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel

Teisesed tulemusnäitajad	Casgevy infusiooni saanud patsiendid* (N = 42) [†]
Näitaja TI12 kriteeriumidele vastavate patsientide ülekannetest sõltumatus kestus (kuudes) n Mediaan (miinimum, maksimum)	39 22,3 (13,5; 48,1)

Teisesed tulemusnäitajad	Casgevy infusiooni saanud patsiendid* (N = 42) [†]
Üldhemoglobiin (g/dl)	
6. kuul	
n	42
Keskmine (standardhälve)	12,1 (2,0)
24. kuul	
n	23
Keskmine (standardhälve)	12,9 (2,4)
Fetaalne hemoglobiin (g/dl)	
6. kuul	
n	42
Keskmine (standardhälve)	10,8 (2,8)
24. kuul	
n	23
Keskmine (standardhälve)	11,5 (2,7)

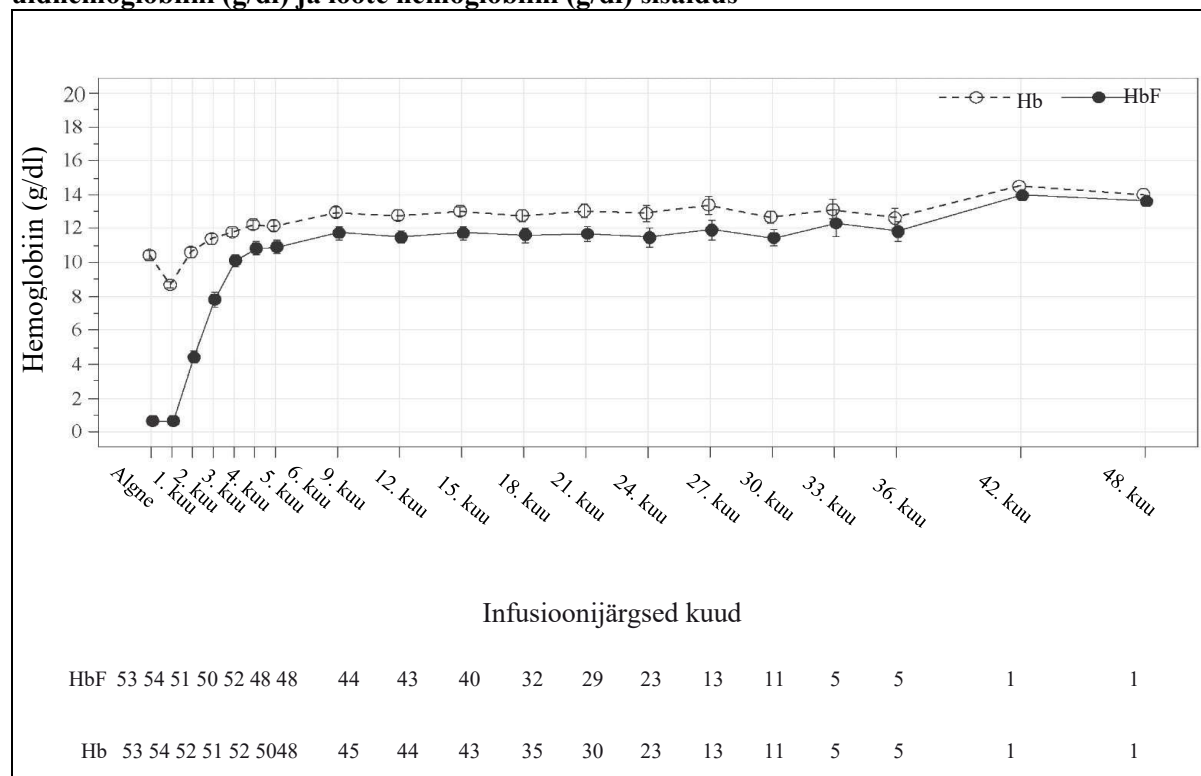
* Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal.

[†] N tähistab esmase efektiivsusanalüüsi valimisse kaasatud patsientide koguarvu, kes moodustasid täieliku analüüsi valimi alamhulga. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki uuritavaid, kes olid saanud Casgevy infusiooni ja kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Valimisse kaasati ka uuritavad, kelle järelkontroll oli surma või Casgevyga seotud kõrvaltoimetest tuleneva uuringus osalemise katkestamise tõttu lühem kui 16 kuud, ning uuritavad, kes said rohkem kui 12 kuud pärast Casgevy infusiooni endiselt erütrotsüütide ülekandeid.

Kõik näitaja TI12 kriteeriumidele vastavad patsiendid jäid ülekannetest sõltumatuks. Ülekannetest sõltumatuse kestuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) oli 22,3 (13,5; 48,1) kuud ning nende kaalutud keskmine üldhemoglobiini sisaldus jäi normvahemikku (keskmine (standardhälve): 13,2 (1,4) g/dl). Näitaja TI12 kriteeriumidele vastavate patsientide puhul oli aja mediaan (minimaalne; maksimaalne) Casgevy infusioonist erütrotsüütide viimase ülekandeni 28 (11; 91) päeva. Näitaja TI12 kriteeriumidele ei vastanud kolm patsienti. Nende patsientide erütrotsüütide ülekannete sagedus aja jooksul vähenes ja seejärel ei saanud nad vereülekandeid vahemikus 12,2 kuni 21,6 kuud pärast Casgevy infusiooni, mis on kooskõlas vereloomu üldiselt aeglasema paranemisega.

Joonis 1 kajastab aja lõikes määratud üldhemoglobiini (g/dl) ja loote hemoglobiini (g/dl) sisaldust, mis mõõdeti kõigil patsientidel, kellele manustati beeta-talasseemia raviks Casgevyt.

Joonis 1. Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientidel aja lõikes mõõdetud keskmine üldhemoglobiini (g/dl) ja loote hemoglobiini (g/dl) sisaldus



Keskmesed väärtused on kantud joonele; väärtused keskmine + standardviga ning keskmine – standardviga on esitatud iga visiitiga seotud tulpadena. Asjaomastel visiitidel saadavalolevate väärtustega patsientide hulk on välja toodud joonise all.

Üldhemoglobiini ja loote hemoglobiini sisalduse keskmise (standardhälve) tõus oli täheldatav Casgevy infusioonist juba kolme kuu möödumisel ning kuuendal kuul olid asjaomased väärtused 12,2 (2,0) g/dl ja 10,9 (2,7) g/dl. Pärast kuuendat kuud püsisid üldhemoglobiini ja loote hemoglobiini kontsentratsioonid samal tasemel ning fetaalne hemoglobiin moodustas üldhemoglobiinist $\geq 88\%$.

Kõigil uuringus 111 TI12 saavutanud patsientidel ($n = 39$) olid normaalsed (28/39 patsienti, 71,8%) või normaalsele lähedased (11/39 patsienti, 28,2%) kaalutud keskmised üldhemoglobiini sisaldused. Normaalsele lähedaste kaalutud keskmiste üldhemoglobiini sisaldustega patsientide seas oli 6 meest ja 5 naist, kelle kaalutud keskmised üldhemoglobiini sisaldused olid WHO vanusest ja soost sõltuvas referentsvahemikus, vastavalt $< 0,1$ kuni $0,7$ g/dl ja $< 0,4$ kuni $1,4$ g/dl.

Alamrühmade analüüsid, kus hinnati vanuse, soo, rassi või genotüübi mõju ülekannetega seotud tulemusnäitajatele ja hematoloogilistele parameetritele, ei osutanud neist teguritest tingitud erinevustele.

Sirprak- haigusseisund

Uuring 121 on jätkuv avatud mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring, kus hinnatakse Casgevy ohutust ja efektiivsust raske sirprak- haigusseisundiga täiskasvanutel ning noorukitel. Uuringu 121 järelkontrollist 24 kuu möödumisel kutsuti asjaomaseid patsiente liituma poolelioleva pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse uuringuga 131.

Patsiendid vastasid uuringusse kaasamise kriteeriumidele, kui neil oli skriiningule eelnenud kahel aastal esinenud aastas vähemalt kaks rasket vasooklusiivset kriisi, mis määratluse kohaselt hõlmasid alljärgnevat.

- Äge valu, mis eeldas raviasutuse külastamist ja valuravimite (opioidide või intravenoosete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite) manustamist või erütrotsüütide ülekandeid
- Äge rindkeresündroom

- Priapism, mis püsis > 2 tundi ja eeldas raviarutuse külastamist
- Põrna sekvestratsioon

Uuringusse kaasati Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} ja Hb^{S/β⁺} genotüüpidega patsiendid. Lisaks pidi patsientide funktsionaalse seisundi skoor Lansky või Karnofsky skaala järgi olema ≥ 80%.

Patsiente ei kaasatud uuringusse, kui neile leidis inimese koosobivuse antigeenide alusel sobiv vere loome tüvirakkude doonor. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kaugale arenenud maksahaigus, varasemalt ravimata Moyamoya tõbi või avaldunud Moyamoya tõbi, mille tõttu oleks patsiendil uurija hinnangul tekkinud veritsusohu. 12...16 aasta vanuste patsientide transkraniaalse Doppleri ultraheliuuringu tulemused pidid olema normikohased ning 12...18 aasta vanused patsiendid jäeti uuringust kõrvale, kui neile oli varasemalt tehtud aju keskarteri ja sisemise unearteri transkraniaalne Doppleri ultraheliuuring.

Uuringus 121 mobilisatsiooni alustanud 58 patsiendist 11 (19,0%) katkestas osalemise pärast mobiliseerimist ja afereesi alustamist ja enne Casgevy manustamist. Kuuel patsiendil (10,3%) ei saavutatud minimaalset annust. Viis patsienti (8,6%) katkestas osalemise mittejärgimise, nõusoleku tagasivõtmise või kaasamiskriteeriumitele enam mitte vastamise tõttu.

Tabelis 8 on esitatud ülevaade (1) kõigi uuringusse 121 kaasatud patsientide ja (2) kõigi uuringus 121 Casgevy infusiooni saanud patsientide peamistest demograafilistest ja algaseme karakteristikutest.

Tabel 8. Uuringu 121 patsientide demograafilised ja algaseme karakteristikud

Demograafilised ja haigusega seotud põhinäitajad	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid (N = 63)*	Casgevy infusiooni saanud patsiendid (N = 43)†
Vanus (aastates), n (%)		
Täiskasvanud (vanus ≥ 18 ja ≤ 35 aastat)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Noorukid (vanus ≥ 12 ja < 18 aastat)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Kõik vanuserühmad (vanus ≥ 12 ja ≤ 35 aastat)		
Mediaan (miinimum; maksimum)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Sugu, n (%)		
Mehed	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Naised	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Rass, n (%)		
Mustanahalised või afroameeriklased	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Europiidid	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Muu	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotüüp, 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%)
Uuringusse kaasamisele eelnenud kahel aastal esinenud raskete vasoklusiivsete kriiside aastane hulk (kriiside arv aasta kohta)		
Mediaan (miinimum; maksimum)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Uuringusse kaasamisele eelnenud kahel aastal esinenud raskete vasoklusiivsete kriiside tõttu vajaliku haiglaravi aastane määr (hospitaliseerimiste arv aasta kohta)		
Mediaan (miinimum; maksimum)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)

Demograafilised ja haigusega seotud põhinäitajad	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid (N = 63)*	Casgevy infusiooni saanud patsiendid (N = 43)†
Uuringusse kaasamisele eelnenud kahel aastal esinenud raskete vasooklusiivsete kriiside tõttu vajalike hospitaliseerimiste aastane kestus (haiglaravi päevade arv aasta kohta) Mediaan (miinimum; maksimum)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Uuringusse kaasamisele eelnenud kahel aastal sirprak-haigusseisundiga seotud näidustustel tehtud erütrotsüütide ülekannete aastane hulk (ühikute arv aasta kohta) Mediaan (miinimum; maksimum)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N tähistab kaasatud patsientide koguarvu, kes allkirjastasid teadva nõusoleku.

† Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal 43 patsiendi kohta, kellele manustati Casgevyt, ja 4 patsiendi kohta, kes ootasid Casgevy infusiooni.

‡ Muude genotüüpidega patsientide kohta ei ole andmeid saadaval.

Mobiliseerimine ja aferees

Patsientidele tehti vähemalt kaheksa nädalat enne mobiliseerimise kavandatud algust erütrotsüütide asendus või vereülekanded, mida jätkati kuni müeloablatiivse konditsioneeriva ravi alustamiseni. Jälgiti, et S-hemoglobiini sisaldus moodustaks üldhemoglobiinist < 30% ja üldhemoglobiini kontsentratsioon püsiks ≤ 11 g/dl.

Tüvirakkude afereesiks mobiliseerimise otstarbel said kõik uuringusse 121 kaasatud patsiendid pleriksafoori kavandatud annuse 0,24 mg/kg, mis manustati subkutaanse süstena umbes 2...3 tundi enne planeeritud afereesi. Afereesi teostati preparaadi valmistamiseks vajalike rakkude ja muundamata CD34⁺ püsterakkude küllaldaseks kogumiseks kuni kolmel järjestikusel päeval. Casgevy valmistamiseks ja CD34⁺ püsterakkude kogumiseks vajalike mobiliseerimise ja afereesi tsüklite mediaanne (minimaalne; maksimaalne) ning keskmine (standardhälve) arv oli vastavalt 2 (1; 6) ja 2,21 (1,30).

Konditsioneeriv ravi

Kõigile patsientidele tehti enne Casgevy manustamist täielik müeloablatiivne konditsioneeriv ravi busulfaaniga. Busulfaani manustati neljal järjestikusel päeval intravenoosselt tsentraalse veenikateetriga. Kavandatud algannus oli 3,2 mg/kg üks kord ööpäevas või 0,8 mg/kg iga kuue tunni järel. Busulfaani plasmasisalduse mõõtmiseks võeti vereproove ning annust kohandati sihtvahemikku jääva ekspositsiooni tagamiseks. Üks kord ööpäevas annustamise korral oli nelja päeva kumulatiivne busulfaani sihtekspositsioon 82 mg*h/l (vahemik: 74...90 mg*h/l), millele vastav AUC_{0-24h} oli 5000 µM*min (vahemik: 4500...5500 µM*min). Iga kuue tunni järel annustamise korral oli nelja päeva kumulatiivne busulfaani sihtekspositsioon 74 mg*h/l (vahemik: 59...89 mg*h/l), millele vastav AUC_{0-6h} oli 1125 µM*min (vahemik: 900...1350 µM*min).

Enne busulfaaniga konditsioneeriva ravi alustamist said kõik patsiendid võimalike krambihoogude preventsooniks krambivastaseid ravimeid, kuid mitte fenütoiini. Krambihoogude preventsooniks ei kasutatud fenütoiini, lähtudes selle manustamisega kaasnevast tsütokroom P-450 induktsioonist ja sellest tulenevast busulfaani suurenenud kliirensist.

Hepaatilise venooklusiivse haiguse / hepaatilise sinusoidaalse obstruktiivse sündroomi preventsoon tehti vastavalt piirkondlikele ja asutusesisestele juhistele.

Casgevy manustamine

Patsientidele manustati Casgevy mediaanne (minimaalne; maksimaalne) annus 4,0 (2,9; 14,4) × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg intravenoosse infusiooni teel. Kõigile patsientidele manustati enne Casgevy infusiooni antihistamiini ja antipüreetikumi.

Pärast Casgevy manustamist

Esimesel 21 päeval pärast Casgevy infusiooni ei ole G-CSF kasutamine soovitatav. Casgevy on autoloogne preparaas, mistõttu ei ole immunosupressiivsed ravimid pärast algset müeloablatiivset konditsioneerivat ravi vajalikud.

Efektiivsustulemused – sirprak-haigusseisund

Vaheanalüüsi kaasati 29 patsienti, kellele oli manustatud Casgevyt ja kes olid sobilikud esmase efektiivsusanalüüsi jaoks. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki patsiente, kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Vaheanalüüsi tegemise ajaks oli kaasatud 63 patsienti ja Casgevyt manustatud 43 patsiendile. Järelkontrolli kogukestuse mediaan (minimaalne; maksimaalne) alates Casgevy infusioonist oli 17,5 (1,2; 46,2) kuud.

Casgevy efektiivsusanalüüs põhines nende patsientide hindamisel, kelle järelkontroll oli kestnud vähemalt 16 kuud. Esmaseks tulemusnäitajaks oli nende patsientide osakaal, kellel ei esinenud uuringus 121 Casgevy infusioonile järgnenud esimese 24 kuu vahemikku jääval vähemalt 12 järjestikusel kuul raskeid vasooklusiivseid kriise (VF12). Mainitud tulemusnäitajaga seondult oli raske vasooklusiivse kriisi määratlus järgnev: (a) äge valu, mis eeldas raviasutuse külastamist ja valuravimite (opioidide või intravenoossete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite) manustamist või erütrotsüütide ülekandeid, (b) äge rindkeresündroom, (c) priapism, mis püsis > 2 tundi ja eeldas raviasutuse külastamist, või (d) põrna sekvestratsioon. Teiseks tulemusnäitajana hinnati nende patsientide osakaalu, kes ei vajanud vähemalt 12 järjestikusel kuul raskete vasooklusiivsete kriiside tõttu hospitaliseerimist (HF12). Näitajate VF12 ja HF12 hindamist alustati siirdamisjärgse tugimeetmena või sirprak-haigusseisundi raviks vajalikust viimasest erütrotsüütide ülekandest 60 päeva möödumisel.

Efektiivsusandmed on esitatud tabelites 9 ja 10. Tabelis 9 on esitatud (1) kõigi uuringusse 121 kaasatud patsientide ja (2) kõigi uuringus 121 Casgevyt saanud patsientide esmane tulemusnäitaja. Tabelis 10 on esitatud kõigi uuringus 121 Casgevy infusiooni saanud patsientide teised tulemusnäitajad.

Tabel 9. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja sirprak-haigusseisundiga patsientidel

Esmane tulemusnäitaja	Casgevy uuringusse kaasatud patsiendid* (N = 46)[†]	Casgevy infusiooni saanud patsiendid* (N = 29)[‡]
Näitaja VF12 kriteeriumidele vastavate patsientide osakaal (%) [§] n (%) (95% usaldusvahemik)	28 (60,9%) (45,4%; 74,9%)	28 (96,6%) (82,2%, 99,9%)

* Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal.

[†] N tähistab kaasatud patsientide koguarvu, kes allkirjastasid teadva nõusoleku, ega hõlma patsiente, kes analüüsi tegemise ajal olid Casgevy saamise ootel, ega patsiente, kes veel ei olnud esmase tulemusnäitaja suhtes hinnatavad.

[‡] N tähistab esmase efektiivsusanalüüsi valimisse kaasatud patsientide koguarvu, kes moodustasid täieliku analüüsi valimi alamhulga. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki uuritavaid, kes olid saanud Casgevy infusiooni ja kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Valimisse kaasati ka uuritavaid, kelle järelkontroll oli

surma või Casgevyga seotud kõrvaltoimetest tuleneva uuringus osalemise katkestamise tõttu lühem kui 16 kuud, ning uuritavad, kes said rohkem kui 12 kuud pärast Casgevy infusiooni endiselt erütrotsüütide ülekandeid.

§ Määratluse kohaselt oli näitaja VF12 kriteeriumide täitmise eelduseks raskete vasooklusiivsete kriiside puudumine vähemalt 12 Casgevy infusioonile järgnenud järjestikusel kuul. Näitaja VF12 hindamist alustati siirdamisjärgse tugimeetmena või sirprak-haigusseisundi raviks vajalikust viimasest erütrotsüütide ülekandest 60 päeva möödumisel.

Tabel 10. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad sirprak-haigusseisundiga patsientidel

Teisesed tulemusnäitajad	Casgevy infusiooni saanud patsiendid* (N = 29) [†]
Nende patsientide osakaal, kes ei vajanud vähemalt 12 kuul raskete vasooklusiivsete kriiside tõttu hospitaliseerimist (HF12) (%) [‡] n (%) (95% usaldusvahemik)	29 (100%) (88,1%, 100,0%)
Näitaja VF12 kriteeriumidele vastavate patsientide raskete vasooklusiivsete kriisideta perioodi kestus (kuudes) N Mediaan (miinimum; maksimum)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Nende patsientide osakaal, kelle analüüsi tegemise aegne loote hemoglobiini sisaldus $\geq 20\%$ püsis vähemalt 3, 6 ja 12 kuud (%) N % (95% usaldusvahemik)	29 100% (88,1%, 100,0%)
Üldhemoglobiin (g/dl) 6. kuul N Keskmine (standardhälve) 24. kuul N Keskmine (standardhälve)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Loote hemoglobiini osakaal üldhemoglobiinist (%) 6. kuul N Keskmine (standardhälve) 24. kuul N Keskmine (standardhälve)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

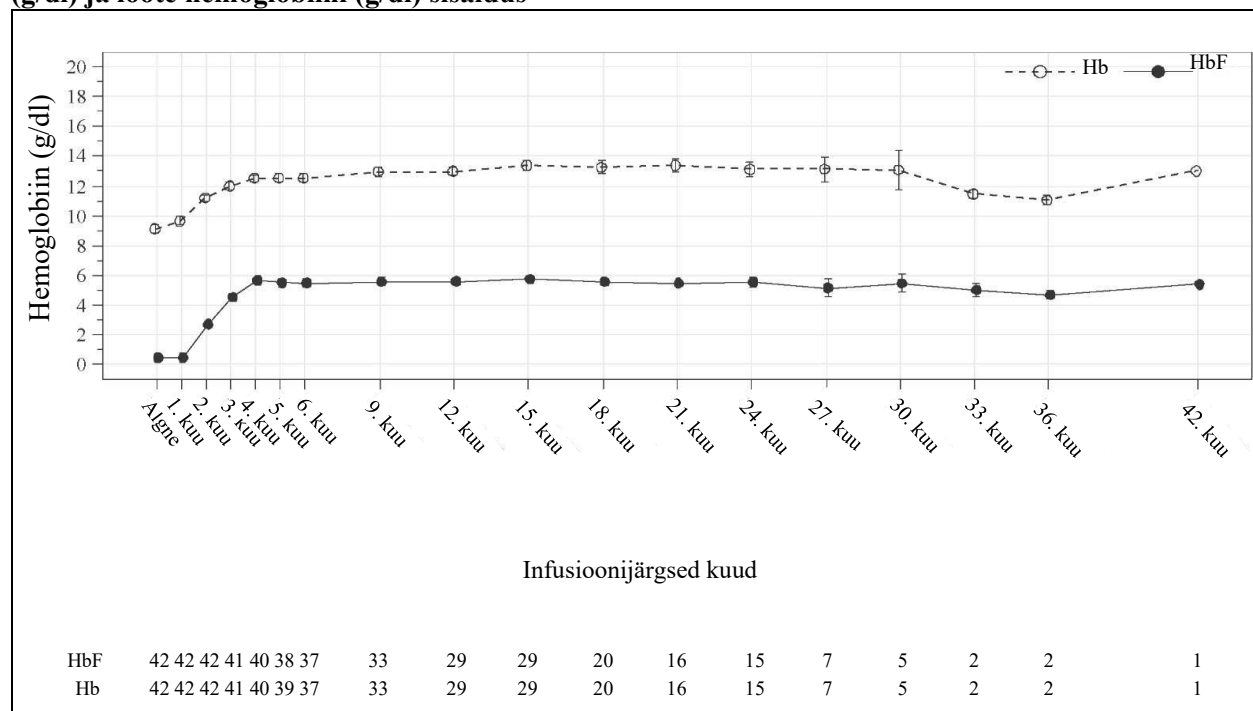
* Vaheanalüüs tehti 2023. aasta aprilli seisuga kogutud andmete põhjal.

[†] N tähistab esmase efektiivsusanalüüsi valimisse kaasatud patsientide koguarvu, kes moodustasid täieliku analüüsi valimi alamhulga. Esmase efektiivsusanalüüsi valim hõlmas kõiki patsiente, kes olid saanud Casgevy infusiooni ja kelle järelkontroll pärast Casgevy infusiooni oli kestnud vähemalt 16 kuud. Valimisse kaasati ka uuritavad, kelle järelkontroll oli surma või Casgevyga seotud kõrvaltoimetest tuleneva uuringus osalemise katkestamise tõttu lühem kui 16 kuud, ning uuritavad, kes said rohkem kui 12 kuud pärast Casgevy infusiooni endiselt erütrotsüütide ülekandeid.

[‡] Määratluse kohaselt oli näitaja HF12 kriteeriumide täitmise eelduseks rasketest vasooklusiivsetest kriisidest tuleneva hospitaliseerimise mittevajamine vähemalt 12 Casgevy infusioonile järgnenud järjestikusel kuul. Näitaja HF12 hindamist alustati siirdamisjärgse tugimeetmena või sirprak-haigusseisundi raviks vajalikust viimasest erütrotsüütide ülekandest 60 päeva möödumisel.

Joonis 2 kajastab aja lõikes määratud üldhemoglobiini (g/dl) ja loote hemoglobiini (g/dl) sisaldust, mis mõõdeti kõigil patsientidel, kellele manustati sirprak-haigusseisundi raviks Casgevyt.

Joonis 2. Sirprak-haigusseisundiga patsientidel aja lõikes mõõdetud keskmine üldhemoglobiini (g/dl) ja loote hemoglobiini (g/dl) sisaldus



Keskmesed väärtused on kantud joonele; väärtused keskmine + standardviga ning keskmine – standardviga on esitatud iga visiidiga seotud tulpadena. Asjaomastel visiitidel saadavalolevate väärtustega patsientide hulk on välja toodud joonise all.

Üldhemoglobiini keskmise sisalduse (standardhälve) tõus oli täheldatav juba kolmandal kuul pärast Casgevy infusiooni, tõus jätkus kuuendal kuul 12,5 (1,8) g/dl-ni ning püsis ka pärast seda samal tasemel.

Keskmine (standardhälve) loote hemoglobiini osakaal hemoglobiinist oli kuuendal kuul 43,2% (7,6%) ja püsis pärast seda samal tasemel.

Kooskõlas loote hemoglobiini sisalduse tõusuga oli kõigil annuse saanud 3. kuul HbF-i ekspresseerivate tsirkuleerivate erütrotsüütide (F-rakkude) keskmine (standardhälve) osakaal 70,4% (14,0%) ja tõusis kuuendaks kuuks tasemeni 93,9% (12,6%). Pärast seda püsis sisaldus stabiilsena, mis näitab püsivat loote hemoglobiini rakulist ekspressiooni.

Alamrühmade analüüsid, kus hinnati vanuse, soo, rassi või genotüübi mõju vasoklusiivsete kriisidega seotud tulemusnäitajatele ja hematoloogilistele parameetritele, ei osutanud neist teguritest tingitud erinevustele.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Casgevy uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta beeta-talasseemia ja sirprak-haigusseisundi korral (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Casgevy on autoloogne rakuteraapia preparaat, mis koosneb CD34⁺ rakkudest, mida on *ex vivo* muundatud CRISPR/Cas9 tehnoloogiaga. Casgevy olemusest lähtuvalt ei ole konventsionaalsed farmakokineetika, imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise uuringud asjakohased.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Casgevy on CRISPR/Cas9 tehnoloogiaga muundatud CD34⁺ rakke sisaldav preparaat, mistõttu ei ole konventsionaalseid mutageensuse, kartsinogeensuse, fertiilsusele avalduva mõju ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Toksikoloogilisi omadusi hinnati subletaalselt kiiritatud immuunpuudulikkusega NSG hiirtel, kellele manustati $3,33 \times 10^7$ muundatud CD34⁺ rakku/kg kehamassi kohta. Sihtorganile avalduva toksilisuse või kartsinogeensusele viitavad ilmingud ei olnud 20-nädalases uuringus täheldatavad.

Tervetelt doonoritelt ja patsientidelt kogutud rakkudega valmistatud eksagamglogeenautotemtseeli *in vitro* uuringud ei ole näidanud nn *off target* toimet e sihtmärgist erinevate geenijärjestuste muutmist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CryoStor CS5 (koostisesse kuuluvad dimetüülsulfoksiid ja dekstraan 40)

6.2 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat temperatuuril ≤ -135 °C.

Pärast sulatamist

20 minutit toatemperatuuril (20 °C...25 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Casgevyt tuleb säilitada ja transportida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -135 °C ja see peab jääma külmutatuks hetkeni, kui patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamise.

Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Casgevy tarnitakse tsükloolefiin-kopolümeerist valmistatud külmsäilitusviaalides. Üks viaal sisaldab 1,5...20 ml Casgevyt.

Viaalid on pakendatud kartongkarpi. Iga karp võib sisaldada kuni 9 viaali. Välispakendile on märgitud viaalide arv, mis oleneb konkreetse patsiendi puhul vajalikust annusest.

Casgevy tarnitakse tootmisüksusest ravikeskusesse krüokonteineris. Ühes krüokonteineris võib olla mitu kartongkarpi, milles võib olla mitu ühele patsiendile mõeldud viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadist ei tohi võtta proove ning seda ei tohi modifitseerida ega kiiritada. Kiiritamisega võib kaasneda preparaadi inaktiveerimine.

Ravim sisaldab inimvererakke. Casgevyt käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Casgevy kättesaamine ja hoiustamine

- Casgevy tarnitakse ravikeskusesse vedela lämmastiku aurufaasis külmutatult.
- Kontrollige preparaadi kättesaamisel selle siltidele ja partii infolehele (LIS) märgitud patsiendi identifikaatoreid.
- Hoidke preparaati kuni sulatamise ja manustamiseni vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Manustamiseelne ettevalmistus

Infusiooniks vajalikud ettevalmistused

- Tähelepanu tuleb pöörata Casgevy sulatamise ja infusiooni tegemise ajastamisele. Kontrollige infusiooniks kavandatud aega ja planeerige sulatamise algusaeg nii, et Casgevy oleks infusiooniks ettevalmistatud siis, kui patsient on protseduuriks valmis. Casgevy tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast viaali sulatamist. Sulatage ja infundeerige korraga vaid ühe viaali sisu.
- Enne sulatamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Casgevy viaali(de)l olevale patsienditeabele. Casgevy viaale ei tohi külmsäilitusseadmest eemaldada, kui patsiendispetsiifilisel sildil toodud andmed ei ühti kavandatud patsiendiga.
- Casgevy annus võib olla ühes või mitmes külmsäilitatavas patsiendispetsiifilises viaalis. Veenduge, et olemas on kõik vajalikud viaalid, ning kontrollige kaasasolevast partii infolehest (LIS) iga viaali kõlblikkusaega.
- Kontrollige viaale enne sulatamist mõrade või pragude suhtes. Viaali kahjustuste korral ärge infundeerige selle sisu.
- Pange valmis sulatamiseks ja preparaadi viaali(de)st eemaldamiseks vajalikud vahendid. Asjaomased vahendid on ettenähtud ühekordseks kasutuseks (erandiks on vesivann). Pange iga manustatava viaali jaoks valmis piisavalt vahendeid.
 - Vesivann
 - Alkoholiga niisutatud puhastuslapid
 - Viaali adapter (nõela kasutamata süstlasse tõmbamiseks)
 - Roostevabast terasest filter ava suurusega 18 mikronit
 - Luer-Lock tüüpi süstal mahutavusega 30 ml
 - Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (ühe viaali jaoks vajalik kogus on 5...10 ml)
 - 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega loputamiseks vajalik Luer-Lock tüüpi süstal mahutavusega 10 ml

Casgevy viaalide sulatamine

- Kui annus on mitmes viaalis, sulatage ja infundeerige korraga vaid üks viaal. Ühe viaali sulatamise ajal tuleb ülejäänud viaale hoida külmsäilitusseadmest temperatuuril $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Sulatage iga viaal temperatuuril $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ vesivannis. Jälgige, et vesivanni temperatuur ei ületaks $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Võtke viaali sulatamiseks kinni viaali kaelast ning liigutage viaali ettevaatlikult päripäeva ja vastupäeva. Sulatamiseks võib kuluda 10...15 minutit.
- Viaali ei tohi sulatamisel järelevalveta jätta.
- Sulatamine on küllaldane, kui viaalis pole enam näha jääkristalle.
- Eemaldage viaal kohe pärast sulatamist vesivannist.
- Sulatatud preparaat on poolläbipaistev rakudispersioon, mis ei sisalda võõrosakesi.
- Infundeerige 20 minuti jooksul pärast sulatamist.
- Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Casgevy manustamine

Casgevy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Patsiendi isik peab olema vastavuses Casgevy viaali(de)le märgitud patsiendi identifikaatoritega. Ärge infundeerige Casgevyt, kui patsiendispetsiifilisel sildil toodud andmed ei ühti kavandatud patsiendiga.

Patsiendi annus võib olla mitmes viaalis. Sel juhul tuleb manustada kõigi viaalide sisu. Infundeerida tuleb iga ettenähtud viaali kogu maht. Rohkem kui ühe viaali korral tuleb iga viaali sisu manustada enne järgmise viaali sulatamise ja infundeerimisega jätkamist.

Viaali adapteri ja filtri paigaldamine

- Tõmmake viaali korgilt ära eemaldatav kaitse ja puhastage membraani alkoholiga niisutatud puhastuslapiga.
- Eemaldage adapteri otsakult sulgur.
- Suruge adapter mõlema käe pöialt ja nimetissõrme kasutades viaali vahekattesesse, rakendades ühtlast survet, kuni kuulete plõksatust.
- Tõmmake adapterit üles, kuni tunnete, et see on fikseeritud.
- Kinnitage filter viaali adapteri külge.

Casgevy viaalist väljatõmbamine

- Paigaldage filtrile tühi 30 ml mahutavusega süstal.
- Tõmmake süstlasse kogu viaalis sisalduv preparaat.
- Eemaldage preparaadiga täidetud süstal filtrilt ja pange kõrvale.
- Tõmmake tühja 10 ml mahutavusega süstlasse 5...10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Kinnitage naatriumkloriidi lahusega täidetud süstal filtri külge.
- Süstige naatriumkloriidi lahus Casgevy viaali ja eemaldage filtrilt tühi süstal. Visake tühi süstal ära.
- Kinnitage preparaadiga täidetud süstal filtri külge.
- Tõmmake viaali sisu preparaadi süstlasse ja eemaldage seejärel süstal filtri küljest.
- Võite partii infolehel (LIS) eemaldada soovi korral kasutatava preparaadi/patsiendi identifitseerimissildi ja kinnitada selle süstlale.

Tsentraalse veenikateetriga Casgevy manustamine

- Casgevy tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast preparaadi sulatamist.
- Enne iga viaali sisu infundeerimist peavad kaks inimest palatis patsiendi isikut kontrollima ja isikuandmete samasust tõendama.
- Casgevy tuleb manustada intravenoosse boolusena (intravenoosse süstina).
- Ühe tunni jooksul manustatav Casgevy kogus ei tohi ületada 2,6 ml/kg.
- Ärge kasutage Casgevy infundeerimisel süsteemisest filtrit.
- Pärast Casgevy viaali sisu manustamist loputage põhiliini naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Korrake kõigi ülejäänud viaalidega ülaltoodud toiminguid.

Pärast Casgevy manustamist

- Elutähtsaid näitajaid tuleb iga 30 minuti järel kontrollida Casgevy esimese viaali sisu infundeerimisest kuni Casgevy viimase viaali sisu infundeerimisest kahe tunni möödumiseni.
- Pärast Casgevy infusiooni tuleb järgida standardseid vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt patsiendi ravile kohalduvaid eeskirju.
- Casgevy infusioonile järgneval esimesel kolmel kuul vajalikke verepreparaate tuleb kiiritada.
- Patsiendid ei tohi pärast ravi annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Casgevyga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Casgevyga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohklikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU1/23/1787/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- A. D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne mis tahes liikmesriigis Casgevy (eksagamglogeenautotemtseel) kasutamist peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega leppima kokku teavitusprogrammi sisu ja formaadi.

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõigis liikmesriikides, kus Casgevyt turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes võivad Casgevyt patsientidele määrata, seda kasutada või juhendada Casgevy manustamist, kättesaadavad (või neile väljastatakse) alljärgnevad 2 teabepaketti, mille eesmärk on juhtida tähelepanu Casgevyga seotud olulistele tuvastatud ja potentsiaalsetele riskidele. Need paketid tõlgitakse kohalikku keelde, et tagada pakutavate leevendusmeetmete arusaadavus arstidele ja patsientidele.

• Arsti teabematerjal sisaldab

- juhendit tervishoiutöötajatele;
- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- juhendit patsientidele/hooldajatele;
- patsiendikaarti.

• Patsiendi teabepakett sisaldab

- juhendit patsientidele/hooldajatele;
- patsiendikaarti;
- patsiendi infolehte.

• Tervishoiutöötajatele mõeldud juhend peab kajastama alljärgnevat.

- Tervishoiutöötaja peab Casgevyga ravitavaid patsiente teavitama trombotsüütide hilistunud siirdumise riskist ja neutrofiilide siirdumise nurjumise ja geenide muundamisega seotud onkogeneesi olulistest potentsiaalsetest riskidest ning võimalustest neid riske vähendada.

Casgevy pakkumisel ravivõimalusena ja enne raviotsuse tegemist peab tervishoiutöötaja arutama patsiendiga Casgevy riski ja kasu suhet, sealhulgas järgmist.

- Trombotsüütide hilistunud siirdumist puudutav teave peab hõlmama alljärgnevat:
 - trombotsüütide arvu tuleb jälgida lähtuvalt standardsetest juhistest ja meditsiinilisest hinnangust ning vajadusel võtta asjaomased meetmed. Kui kliinilised sümptomid viitavad veritsuste sagenemisele, tuleb määrata kindlaks vererakkude arv ja teha muud asjakohased analüüsid;
 - patsiente tuleb teavitada trombotsüütide hilistunud siirdumise ohust, veritsusele osutada võivatest sümptomitest ja nähtudest ning sellest, et

veritsusele viitavate nähtude või sümptomite korral tuleb kindlasti otsida arstiabi.

- Neutrofiilide siirdumise nurjumist puudutav teave peab hõlmama alljärgnevat:
 - jälgida tuleb patsientide neutrofiilide absoluutarvu ning infektsioonide korral tuleb toimida lähtuvalt standardsetest juhistest ja meditsiinilisest hinnangust . Kui neutrofiilide siirdumine nurjub, tuleb patsiendile infundeerida muundamata CD34⁺ pöösterakud;
 - patsiente tuleb teavitada sellest, et neutrofiilide siirdumise nurjumise korral pärast ravi Casgevyga on vajalik varuks kogutud CD34⁺ rakkude infundeerimine, mis tühistab Casgevy ravi kasutegurid, kuid võimalikud pikaajalised riskid jäävad alles.
- Geeni täppismuutmisega seotud onkogenees
 - Geenimuutmisega seotud onkogenees on teoreetiline risk. Pärast ravi Casgevyga tuleb patsiente kord aastas kontrollida (sealhulgas teha täisvere analüüs) standardsete juhiste ja meditsiinilise otsuse põhjal. Kui hematoloogilise pahaloomulise protsessi diagnoosimiseks võetakse vere- ja luuüdi proove, peab tervishoiuspetsialist võtma lisaanalüüsiks proovid ka müügiloa hoidjale, kes juhul, kui pahaloomulisus kinnitust leiab, hindab seost pahaloomulise protsessi ja Casgevyga ravimise vahel.
 - Patsiente tuleb nõustada geeni täppismuutmisega seotud onkogeneesi võimaliku riski suhtes ja juhendada pöörduma arsti poole, kui tekivad müelodüsplaasia, leukeemia ja lümfoomi nähud ja sümptomid.
- Tervishoiutöötaja peab andma patsientidele/hooldajatele patsiendikaardi ning patsientidele/hooldajatele mõeldud juhendi.
- Pikaajaliste mõjude kohta on vähe teavet. Seetõttu on soovitatav osaleda pikaajalises registripõhises uuringus, milles hinnatakse pikaajalisi ohutus- ja tõhususnäitajaid transfusioonistuva beeta-talasseemia või sirprak-haigusseisundi raviks Casgevyt saanud patsientidel. Tervishoiutöötaja peab tuletama patsientidele meelde pikaajaliste mõjude 15-aastasesse registripõhisesse uuringusse registreerimise tähtsust ning selgitama, kuidas selle kohta lisainformatsiooni saada.

- **Patsiendi ohutuskaart** peab kajastama alljärgnevat.

-

- See kaart teavitab tervishoiutöötajaid, et patsient on saanud Casgevy infusiooni.
- Patsient peab vastuvõtule minnes alati patsiendikaarti arstile või meditsiiniõele näitama.
- Patsient peab tegema vereanalüüse arsti juhiste järgi.
- Patsiendil tuleb pöörduda arsti poole trombotsüütide või vere valgeliblede vähesuse nähtude korral: tugev peavalu, ebanormaalne verevalumite tekkimine, pikaajaline veritsemine või vigastuseta verejooks (nagu ninaverejooksud, igemete veritsemine, vere sisaldumine uriinis, väljaheites või okses või veriköha), palavik, külmavärinad või infektsioonid.
- Teoreetiliselt esineb verevähkide tekkimise risk. Patsient peab pöörduma arsti poole ükskõik milliste väsimuse, seletamatu palaviku, öise higistamise, seletamatu kaalulanguse, sagedaste infektsioonide, õhupuuduse või lümfisõlmede turse nähtude korral.

- **Patsientidele/hooldajatele mõeldud juhend** peab kajastama alljärgnevat.

Juhendis selgitatakse Casgevy riski ja kasu suhtest täieliku arusaamise tähtsust ning piiratud teavet pikaajaliste mõjude kohta.

Seetõttu peab patsiendi/hooldajaga enne ravi alustamise otsustamist arutama järgmist:

- Kuidas trombotsüütide hilistunud siirdumise teadaolevat olulist riski ja neutrofiilide siirdumise nurjumise võimalikku olulist riski ära tunda ja vähendada, sealhulgas vajadust jälgida trombotsüüte ja neutrofiile regulaarsete vereanalüüsides kuni nende ohutu sisalduse taastumiseni.
- Selgitama geeni täppismuutmisega seotud onkogeneesi teoreetilist riski ja vajadust patsienti kord aastas kontrollida.
- Selgitada, et neutrofiilide siirdumise nurjumise korral pärast ravi Casgevyga on vajalik muundamata päästerakkude infundeerimine, mis tühistab Casgevy ravi kasutegurid, kuigi võimalikud pikaajalised riskid jäävad alles.
- Soovitada pöörduda arsti poole trombotsüütide vähesuse mis tahes nähtude korral: tugev peavalu, ebanormaalne verevalumite tekkimine, pikaajaline veritsemine või vigastuseta verejooks (nagu ninaverejooksud, igemete veritsemine, vere sisaldumine uriinis, väljaheites või okses või veriköha).
- Soovitada pöörduda arsti poole ükskõik milliste vere valgeliblede vähesuse nähtude korral: palavik, külmavärinad või infektsioonid.
- Kuna teoreetiliselt esineb verevähkide tekkimise risk, tuleb soovitada patsiendil pöörduda arsti poole verevähi ükskõik milliste nähtude korral, nagu väsimus, seletamatu palavik, öine higistamine, seletamatu kaalulangus, sagedased infektsioonid, õhupuudus või lümfisõlmede turse.
- Patsiendile tuleb anda patsiendikaart, mida tuleb näidata igal vastuvõtul arstile või meditsiiniõele.
- Teave, et Casgevy pikaajaliste mõjude kohta on vähe teavet ning et on tähtis osaleda 15-aastases pikaajalise jälgimise registripõhises uuringus.

• **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Eksagamglogeenautotemtseeli pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga ja raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani järgi läbi viima registripõhise uuringu ja esitama selle tulemused.	31. detsember 2043

E. **ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga 12-aastastel ja vanematel	31. august 2026

Kirjeldus	Kuupäev
patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 111 (I/II/III faasi uuring, kus hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ühekordse annuse ohutust ja efektiivsust transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga uuringus osalejatel) lõplikud tulemused.	
Eksagamglogeen-autotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 121 (I/II/III faasi uuring, kus hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ühekordse annuse ohutust ja efektiivsust raske sirprak-haigusseisundiga uuringus osalejatel) lõplikud tulemused.	31. august 2026
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 151 (III faasi uuring, kus hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ühekordse annuse ohutust ja efektiivsust raske sirprak-haigusseisundiga lastel vanuses 2 kuni 11 aastat) lõplikud tulemused.	31. detsember 2027
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga ning raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 161 (IIIb faasi uuring, kus hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ühekordse annuse efektiivsust ja ohutust transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga või raske sirprak-haigusseisundiga uuringus osalejatel) vahetulemused.	31. detsember 2027
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 171 (III faasi uuring, kus hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ühekordse annuse ohutust ja efektiivsust β^S/β^C -genotüübiga raske sirprak-haigusseisundiga uuringus osalejatel) lõplikud tulemused.	30. juuni 2032
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga ja raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani järgi läbi viima registripõhise uuringu ja esitama selle vahetulemused.	Vahearuanne: 31. detsember 2027 Edenemise aruanded: iga-aastasel uuendamisel
Eksagamglogeenautotemtseeli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga ning raske sirprak-haigusseisundiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel peab müügiloa hoidja esitama uuringu 131 (avatud pikaajalise järelkontrolli uuring, kus 15 aasta jooksul hinnatakse eksagamglogeenautotemtseeli ohutust ja efektiivsust transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga ja raske sirprak-haigusseisundiga osalejatel, kes said eelnevates kliinilistes uuringutes raviks eksagamglogeenautotemtseeli) vahetulemused.	Vahearuanded: 31. august 2026 ja 31. august 2029

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Casgevy $4...13 \times 10^6$ rakku/ml infusioonidispersioon
eksagamgloeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimpäritolu CD34⁺ rakud, mida on täppismuudetud *BCL11A* geeni erütroidispetsiifilises võimendaja piirkonnas. Iga viaal sisaldab $4...13 \times 10^6$ rakku/ml.
Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

3. ABIAINED

Külmsäilituslahus CryoStor CS5 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi ja dekstraan 40). Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Viaali maht 1,5...20 ml

Patsiendile ette nähtud viaalide arv ja CD34⁺ rakkude hulk viaali kohta on välja toodud partii infolehel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenosseks manustamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Karpi pakendatud viaale tuleb kuni sulatamise ja manustamiseni hoida temperatuuril $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU1/23/1787/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi ID:
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Patsiendi sünniaeg:
Samasusahela ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Casgevy $4...13 \times 10^6$ rakku/ml infusioonidispersioon
eksagamgloeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)
Ainult intravenoosseks manustamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Patsiendi ID:
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Patsiendi sünniaeg:
Samasusahela ID:
Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Viaali maht 1,5...20 ml
Patsiendile ette nähtud viaalide arv ja CD34⁺ rakkude hulk viaali kohta on välja toodud partii
infolehel.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PATSIENDI IGA SAADETISEGA KAASAS OLEVAL PARTII INFOLEHEL (LIS)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Casgevy 4...13 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
eksagamgloeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed inimpäritolu CD34⁺ rakud, mida on täppismuudetud *BCL11A* geeni erütroidispetsiifilises võimendaja piirkonnas. Iga viaal sisaldab 4...13 × 10⁶ rakku/ml.
Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

Tarnitava(te)le partii(de)le lisatav teave:

Partii number	Samasusa hel	SEC	DIN (märkida kõik kogumistsüklid)	Viaalide hulk	Kogumaht (ml)	Ravimi CD34+ kontsentratsioon (× 10 ⁶ rakku/ml)	CD34 ⁺ rakkude koguhulk (× 10 ⁶)

	Annusele kohalduv viaalide hulk	Annus (× 10 ⁶ CD34 ⁺ rakku/kg)
Kokku		

Komplekti lisatud süstlasildid: [Iga viaali jaoks on prinditud üks süstlasilt.]

Eesnimi:
Perekonnanimi:
Patsiendi sünniaeg:
Patsiendi ID:
Samasusahela ID:
Lot

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenosseks manustamiseks.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke see dokument alles ja kättesaadavana Casgevy manustamise ettevalmistamisel. Ainult autoloogseks kasutamiseks.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Karpi pakendatud viaale tuleb kuni sulatamise ja manustamiseni hoida temperatuuril $\leq -135\text{ °C}$. Kui annus on mitmes viaalis, sulatage ja infundeerige korraga vaid üks viaal. Pärast sulatamist mitte uuesti külmutada.

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIIFILINE TEAVE

EXP

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

SEC:
Patsiendi ID:
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Patsiendi sünniaeg:
Samasusahela ID:
DIN:

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU1/23/1787/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

Casgevy 4...13 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon eksagamglogeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalik teave.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Casgevy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Casgevy manustamist
3. Kuidas Casgevyt valmistatakse ja manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Casgevyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Casgevy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Casgevy

Casgevy on geeniteraapia preparaat, mis sisaldab toimeainena eksagamglogeenautotemtseeli.

Casgevyt valmistatakse spetsiaalselt teile, kasutades teie enda vereloome tüvirakke. Vereloome tüvirakud võivad diferentseeruda muudeks vererakkudeks, näiteks vere punalibledeks (erütrotsüütideks), vere valgelibledeks (leukotsüütideks) või vereliistakuteks (trombotsüütideks). Neid rakke kogutakse teie verest, neid muundatakse geneetiliselt ning seejärel siiratakse need haiglas teile tagasi.

Milleks Casgevyt kasutatakse

Casgevyt kasutatakse järgmiste patsientide ravis.

- **12-aastased ja vanemad beeta-talasseemiaga patsiendid**, kes vajavad regulaarseid vereülekandeid (transfusioonsõltuv beeta-talasseemia). Transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsientide veres ei teki geenidefekti tõttu piisavalt hemoglobiini – valku, mis seob ja transpordib organismis hapnikku. Hemoglobiini vaegus põhjustab aneemiat, mistõttu vajavad patsiendid regulaarseid vereülekandeid.
- **12-aastased ja vanemad sirprak-haigusseisundiga patsiendid**, kellel esineb sageli valu põhjustavaid vasoklusiivseid kriise. Sirprak-haigusseisundiga patsientide organism sünteesib geenidefekti tõttu teistest inimestest erinevat hemoglobiini vormi – S-hemoglobiini (HbS). S-hemoglobiini tõttu on erütrotsüüdid anomaalsed ja sirbikujulised, kleepuvad kokku ning ei saa kergesti veresoontes liikuda. See võib põhjustada veresoonte ummistumist, millega kaasnevad vasoklusiivsed kriisid.

Milline on Casgevy toimemehhanism

Casgevy suurendab spetsiifilist tüüpi hemoglobiini (loote hemoglobiini ehk F-hemoglobiini (HbF)) sünteesi. Kui F-hemoglobiini on rohkem, paraneb erütrotsüütide tootmine ja toimimine. Selle tõttu ei pruugi transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga patsiendid enam vereülekandeid vajada ning sirprak-haigusseisundiga patsientidel ei pruugi enam vasoklusiivseid kriise tekkida.

2. Mida on vaja teada enne Casgevy manustamist

Casgevyt ei tohi teile manustada:

- kui olete eksagamgloeenautotemtseeli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**;
- kui olete Casgevy saamiseks ettevalmistamisel kasutatavate ravimite (vt lõik 3) **mis tahes koostisosa(de) suhtes allergiline**.

Andke oma arstile viivitamatult teada, kui teil esineb üks neist vastunäidustustest või kui te ei ole kindel. Kui olete neist ravimitest ükskõik millise suhtes allergiline, siis teile seda ravimpreparaati ei manustata.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Casgevy manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Enne Casgevy saamist:

- Enne Casgevy saamist manustatakse teile **kaht teist tüüpi ravimit**. Leiate neid puudutavat lisateavet lõigust 3.
 - **Mobiliseerimiseks kasutatav(ad) ravim(id)** vereloome tüvirakkude viimiseks luuüdist vereringesse, et neid saaks Casgevy valmistamiseks koguda. See etapp kestab 2...6 päeva.
 - **Konditsioneeriva ravi ravimit** antakse teile vahetult enne Casgevyt. See tekitab luuüdis ruumi uute vererakkude kasvatamiseks pärast ravi Casgevyga.
- Arst arutab teiega **konditsioneeriva ravi võimalikku mõju viljakusele**. Leiate lisateavet osast „Võimalik mõju meeste ja naiste viljakusele“.
- Sirprak-haigusseisundiga inimestel võib olla võrreldes transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga inimestega raskem vereloome tüvirakke luuüdist välja viia ja seega koguda. Seetõttu võivad sirprakulise aneemiaga inimesed vajada rohkem mobiliseerimisi ja kogumisi kui transfusioonsõltuva beeta-talasseemiaga inimesed.

Pärast Casgevy saamist:

- Kuni Casgevy toime luuüdis hakkab avalduma, on teil mõnda aega vähem vererakke. See hõlmab alljärgnevat.
 - Trombotsüütide (vere hüübimist toetavate rakkude) vähesus. Trombotsüütide vähesusega võivad kaasneda veritsused.

Andke oma arstile viivitamatult teada, kui täheldate mõnda järgmistest trombotsüütide vähesusele viitavatest nähtudest: tugev peavalu, tavapärasest erinev verevalumite teke, pikaajaline veritsus või ilmse põhjuseta veritsus (näiteks ninaverejooksud), igemete veritsus, veri uriinis, veriroe, veriokse või verikõha.
 - Neutrofiilide (üks tüüp vere valgeliblesid, mis üldjuhul võitlevad infektsioonide vastu) vähesus. Neutrofiilide vähesuse korral võib organism infektsioonidele vastuvõtlikum olla.

Andke oma arstile viivitamatult teada, kui täheldate mõnda järgmistest leukotsüütide vähesusele viitavatest nähtudest: palavik, külmavärinad või muud infektsioonide nähud, nagu kurguvalu, kõha või õhupuudus, valu või põletustunne urineerimisel või sage urineerimine või kõhulahtisus).
- Arst jälgib teie vererakkude sisaldusi ja määrab vajadusel sobiva ravi. Arst annab teile teada, kui teie trombotsüütide ja neutrofiilide ohutu sisaldus on taastunud.
- Arst jälgib teie vererakkude sisaldusi ja üldist tervise seisundit, mis aitab uurijatel saada paremat ülevaadet Casgevy pikaajalisest toimest.
- Mõnedel patsientidel võib hemoglobiinisaldus olla väiksem, kui vanuse ja soo järgi normaalseks peetakse.

- Pärast Casgevyga ravimist on teoreetiline risk verevähi (müelodüsplaasia, leukeemia või lümfoomi) tekkeks, kuigi seda ei ole Casgevy uuringutes täheldatud. Arst kontrollib teid verevähi nähtude suhtes 15 aasta jooksul vähemalt üks kord aastas.
- Casgevy koostisosade hulka kuuluvad dimetüülsulfoksiid (DMSO), dekstraan 40 ja Cas9 võivad põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone. Arst või meditsiiniõde jälgib teid võimaliku allergilise reaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal Casgevyga ja pärast ravi. Vaadake ka lõigu 2 osa „Casgevy sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.
- Casgevyt on kontrollitud nakkusi edasikandvate mikroobide suhtes, kuid sellegipoolest esineb mõningane infektsioonirisk. Arst või meditsiiniõde jälgib teid võimaliku infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning määrab vajadusel sobiva ravi.
- Pärast raviks Casgevy saamist **ei tohi te annetada** verd, elundeid, kudesid ega rakke.
- Casgevy valmistatakse teie enda rakkudest ja seda manustatakse vaid teile. Rakupõhiseid ravimpreparaate puudutavat teavet tuleb ravimi manustanud haiglas säilitada 30 aastat. Vastav teave hõlmab teie nime, preparaadi nime ja teile manustatud Casgevy partii numbrit/numbreid.

Kui ravi Casgevyga ei saa lõpule viia või kui ravi nurjub

Kui Casgevyt ei saa pärast konditsioneerivat ravi manustada või kui muundatud vereloome tüvirakud ei toimi organismis kavandatu kohaselt, võib arst otsustada süstida teile veeni teilt enne ravi algust kogutud säilitatud päästerakud (teie enda algupärased muundamata vereloome tüvirakud) (vt lõik 3). Päästerakkude kasutamise korral ei saa te ravist mingit kasu ning vajate endiselt transfusioonõltuva beeta-talasseemia või sirprak-haigusseisundi puhul näidustatud ravi.

Alla 12-aastased lapsed

Casgevyt ei manustata alla 12-aastastele lastele. Ei ole veel teada, kas Casgevy on selles vanuserühmas ohutu ja tõhus.

Muud ravimid ja Casgevy

Teatage oma arstile või meditsiiniõdele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke organismist rauda eemaldavaid ravimeid (kelaativaid aineid, nagu deferoksamiin, deferiproon ja/või deferasiroks) vähemalt seitse päeva enne konditsioneerivat ravi. Arst annab teile teada, kas peaksite selliseid ravimeid võtma ja millal võite nende võtmist alustada pärast ravi Casgevyga.

Ärge võtke muid sirprak-haigusseisundi ravimeid (näiteks hüdroksüureat/hüdroksükarbamiidi, krisanlizumabi või vokselotoori) vähemalt kaheksa nädalat enne mobiliseerimist ja konditsioneerivat ravi. Arst annab teile teada, kas peaksite selliseid ravimeid võtma ja millal peaksite nende võtmist alustama pärast ravi Casgevyga.

Vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks, ei tohi manustada kuus nädalat enne Casgevy manustamist ettevalmistavat konditsioneerivat ravi ega pärast ravi, kui teie immuunsüsteem (organismi kaitsesüsteem) alles taastub. Kui vajate mis tahes vaktsiine, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus

Seda ravimit ei tohi manustada raseduse ajal konditsioneeriva ravi võimaliku mõju tõttu. Casgevy toime rasedatele ei ole teada. Pidage pärast Casgevy saamist raseduse osas nõu oma arstiga.

Kui jääte pärast raviks Casgevy saamist rasedaks või arvate end olevat rase, **teavitage sellest viivitamatult oma arsti**.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, **tehakse teile rasedustest** enne mobiliseerimise ja konditsioneeriva ravi alustamist. Selle eesmärk on veenduda, et te ei ole rase.

Meestele ja naistele kohalduv rasestumisvastaste meetodite kasutamise nõue

Kui olete rasestumisvõimeline naine või eostamisvõimeline mees, **peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit** alates mobiliseeriva ravi algusest ning jätkama selle kasutamist Casgevy manustamisest **vähemalt kuue kuu** möödumiseni. Pidage sobivate rasestumisvastaste meetodite osas nõu oma arstiga.

Imetamine

Imetamine tuleb konditsioneeriva ravi ajaks katkestada konditsioneeriva ravi võimaliku mõju tõttu. Ei ole teada, kas Casgevy koostisosad võivad erituda rinnapiima. Arst arutab teiega rinnaga toitmise kasu imikule ja raviga kaasnevaid potentsiaalseid riske.

Võimalik mõju meeste ja naiste viljakusele

Võib juhtuda, et teil ei õnnestu pärast konditsioneerivat ravi rasestuda või last eostada. **Arutage oma võimalused enne ravi arstiga läbi.** Need võivad hõlmata näiteks munarakkude või sperma säilitamist hilisemaks kasutamiseks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne ravi Casgevyga manustatavad mobiliseerimiseks kasutatavad ravimid ja konditsioneeriv ravi võib põhjustada pearinglust ning väsimust. Kui tunnete pearinglust või väsimust või ei tunne end hästi, hoiduge autojuhtimisest, masinate kasutamisest ja tegevustest, mis eeldavad valvsust ning tähelepanu.

Casgevy sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab ligikaudu 5,3...70 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,3...4%-ga naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Konkreetse annuse manustamiseks vajalike viaalide koguarv on individuaalne.

Ravimi üks milliliiter sisaldab ligikaudu 50 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO). Vaadake lõigu 2 osa „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

3. Kuidas Casgevyt valmistatakse ja manustatakse

Casgevyt manustatakse ainult üks kord.

Casgevyt võivad manustada vaid kvalifitseeritud ravikeskuse (erihaigla) arstid, kellel on vereloomete tüvirakkude siirdamise ning verehaigustega (näiteks transfusioonihäire beeta-talassemia ja sirprak-haigusseisundiga) patsientide ravi alased kogemused.

1. ETAPP: enne ravi Casgevyga annab arst teile **mobiliseerimiseks kasutatavat ravimit**. See aine viib vereloomete tüvirakud luuüdist vereringesse. Seejärel kogutakse rakud masinasse, mis eraldab erinevaid vererakke (seda protsessi nimetatakse *afereesiks*). Kirjeldatud etappi võidakse teostada rohkem kui üks kord. Igale kogumisetapile kulub ligikaudu nädal.

Haiglas säilitamiseks kogutakse ka nn **päästerakke**. Need on teie algupärased vereloomete tüvirakud, mida säilitatakse muundamata kujul juhuks, kui ravi käigus peaks tekkima probleeme. Vaadake lõigu 2 osa „Kui ravi Casgevyga ei saa lõpule viia või kui ravi nurjub“.

2. ETAPP: teie vereloomete tüvirakud saadetakse tootmisüksusesse, kus neid **kasutatakse Casgevy valmistamiseks**. Teie rakkude kogumisest Casgevy valmistamise ja testimiseni võib kuluda kuni kuus kuud, enne kui preparaat teie arstile saadetakse.

3. ETAPP: vahetult enne tüvirakkude siirdamist teeb arst teile haiglas **konditsioneerivat ravi**. Sellele etapile kulub ligikaudu 2 kuni 6 päeva ja see valmistab teie organismi raviks ette, eemaldades rakud luuüdist, et need saaks asendada Casgevys sisalduvate muundatud rakkudega. Pärast preparaadi

manustamist langeb vererakkude hulk väga madalale (vt lõik 4). Peate pärast Casgevy infusiooni mõneks ajaks haiglasse jääma.

4. ETAPP: Casgevy ühe või mitme viaali sisu süstitakse tsentraalse veenikateetri kaudu veeni. Tsentraalne veenikateeter on peenike painduv voolik, mille arst sisestab suurde veeni, et saada juurdepääs vereringele. Kateetriga seotud riskid on nakkused ja trombide (soonesiseste verehüüvete) moodustumine. Tsentraalse veenikateetriga seotud võimalike tüsistuste suhtes jälgivad teid arst ja õed. Kõigi süstide tegemisele võib kuluda mitu tundi. Peate pärast Casgevy manustamist haiglasse jääma, et ravimeeskond saaks hoolikalt jälgida teie taastumist. Selleks võib kuluda ligikaudu kaks kuud, kuid ajaline kestus võib varieeruda. Arst otsustab, millal te võite koju minna.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Pidage võimalike kõrvaltoimete osas nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Mõned kõrvaltoimed on seotud mobiliseerimiseks ja konditsioneerivaks raviks kasutatavate ravimitega. Soovitav on tutvuda ka nende ravimite pakendi infolehtedega.

Alljärgnevad rasked kõrvaltoimed võivad tekkida paaril esimesel päeval või nädalal pärast ravi, kuid need võivad avalduda ka märksa hiljem.

- Valu ülakõhu paremal küljel roiete all, silmade või naha kollakaks muutumine, kiire kaalutõus, käte, jalgade ja kõhu turse ning hingamisraskused.
Need nähud võivad viidata raskele maksafunktsiooni häirele, mida nimetatakse venooklusiiivseks haiguseks.
- Tugev peavalu, tavapärasest erinev verevalumite teke, pikaajaline veritsus või ilmse põhjuseta veritsus (näiteks ninaverejooksud), igemete veritsus, veri uriinis, veri rooe, veriokse või verikõha.
Need nähud võivad viidata trombotsütopeeniale; see on trombotsüütide vähesus, millega kaasneb vere hüübimisvõime halvenemine ja võivad tekkida verejooksud.
- Palavik, külmavärinad või infektsioonid.
Need nähud võivad viidata neutropeeniale; see on infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede (neutrofiilide) vähesus.

Ülal loetletud kõrvalnähtude korral võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tuleneda mobiliseerimiseks kasutatavast ravimist ja rakkude kogumisest

Väga sage (võivad avalduda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- iiveldus
- oksendamine
- peavalu
- kõhuvalu
- lihase- või luuvalu

Sage (võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsuhaigus, mille sümptomiteks on äkki tekkiv rindkerevalu, palavik, hingamisraskused ja vedeliku kopsudesse kogunemise nähud rindkere röntgenuuringul sirprak- haigusseisundi tõttu (äge rindkeresündroom)
- valu põhjustav sirprakuline kriis (sirprakuline aneemia kriisiga)
- palavik
- kõrge leukotsüütide sisaldus (leukotsütoos)
- kõhulahtisus
- suu- ja kurguvalu

- tuimustunne suus
- liigesevalu
- üldine valutunne
- väsimustunne
- kaaliumi vähesus veres (hüpokaleemia)
- magneesiumi vähesus veres (hüpomagneseemia)
- fosfaadi rohkus veres (hüperfosfateemia)

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tuleneda konditsioneerivast ravist

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad avalduda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- palavik koos neutrofiilide (üks tüüp vere valgeliblesid) vähesusega (febriilne neutropeenia)
- erütrotsüütide vähesus (aneemia)
- lümfotsüütide (üks tüüp vere valgeliblesid) vähesus (lümfopeenia)
- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia)
- kaaliumi vähesus veres (hüpokaleemia)
- fosfaadi rohkus veres (hüperfosfateemia)
- magneesiumi vähesus veres (hüpomagneseemia)
- fosfaadi vähesus veres (hüpofosfateemia)
- vedelikupeetus
- peavalu
- palavik
- väsimustunne
- ninaverejooks
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- mao limaskesta põletik
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- suu- ja kurguvalu
- limaskestade, näiteks igemete põletik (mukosiit)
- söögiisu vähenemine
- kaalulangus
- lihase- või luuvalu
- kuiv nahk
- nahaketendus
- naha ja küünte värvimuutus
- väikesed nahaalused veretäpid
- lööve
- juuste väljalangemine (alopeesia)
- vere suur bilirubiinisaldus; bilirubiin on vere punaliblede laguprodukt, mis võib põhjustada naha ja silmade kollaseks muutumist (hüperbilirubineemia)
- maksaensüümi (alaniini aminotransferaas) suurenenud aktiivsus veres

Sage (võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st)

- kopsupõletikulaadsete sümptomite kogum, nagu palavik, külmavärinad, köha, hingamishäired, mis tekivad kopsuinfektsiooni nähtudeta (idiopaatilise kopsupõletiku sündroom)
- kopsude võimetus verd hapnikuga varustada (hingamispuudulikkus)
- hingamisraskused
- vereinfektsioon (sepsis)
- bakteri *Klebsiella* põhjustatud vereinfektsioon (*Klebsiella* põhjustatud sepsis)

- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- suu seeninfektsioon (suu kandidiaas)
- karvanääpsude infektsioon (follikuliit)
- südame löögisageduse tõus (tahhükardia)
- suurenenud maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaas, gammaglutamüüli transferaas) aktiivsus veres
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- vere madal hapnikusisaldus (hüpoksia)
- maksa suurenemine
- põrna suurenemine
- käte ja/või jalgade närvikahjustus, millega kaasneb valu või tuimus, põletustunne või kipitus (perifeerne neuropaatia)
- närvikahjustused, millega kaasneb valu või tuimus, põletustunne või kipitus (perifeerne sensoorne neuropaatia)
- närvivalu
- maitsetaju probleemid
- nägemise hägusus
- silmade kuivus
- kuumahood
- köha
- seedehäired
- haigus, mille korral maohape tõuseb maost üles söögitorru (gastroösofageaalne reflukshaigus)
- igemete veritsemine
- kurguvalu
- neelamisraskused
- jämesoolepõletik, mis põhjustab valu ja kõhulahtisust (koliit)
- söögitorupõletik (ösofagiit)
- veriokse
- pärasoole verejooks
- mao- ja soolepõletik
- suuhaavandid
- üldine valutunne
- valulik urineerimine
- vere sisaldumine uriinis
- menstruatsiooni vahelejäämine
- ebaregulaarne menstruatsioon
- häbeme- ja tupevalu
- varajane menopaus
- kaalutõus
- verevalumite teke
- sügelus
- nahapunetus
- naha lõikehaavad või kriimustused
- igat tüüpi vererakkude vähesus (pantsütopeenia)
- retikulotsüütide (üks tüüp ebaküpside vere punaliblesid) vähesus (retikulotsütopeenia)
- tasakaalu ja koordineerimisega seotud ajupiirkonna verejooks (väikeaju verejooks)
- pea- ja seljaajuvedeliku ebanormaalne kogunemine (vesipea)
- verevalgu albumiini vähesus veres (hüpoalbumineemia)
- kaltsiumi vähesus veres (hüpokaltseemia)
- liigesevalu
- pikem aeg vere hüübimiseks
- põletikunäitaja (C-reaktiivne valk) sisalduse suurenemine veres

- pikem aeg siiratud rakkude kasvama hakkamiseni ja normaalsete vererakkude tootmiseni (hilistunud siirdumine)

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tuleneda Casgevyt

Sage (võivad avalduda kuni ühel inimesel 10-st)

- immuunsüsteemi häire (hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos), mille korral teatud tüüpi vere valgelibled (histiotsüüdid ja lümfotsüüdid) kogunevad elunditesse, põhjustades ülemäära põletikku ja kudede hävimist. Sümptomiteks võivad olla palavik, mida ei põhjusta infektsioon ja mis ei allu antibiootikumidele, suurenenud maks ja/või põrn, nahalööve, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, madal vererõhk, neerude häired ja südameprobleemid
- hingamisraskused, mille tõttu võib hingamise hõlbustamiseks vajalik olla organismi täiendava hapnikuga varustamine ning millega võib mõnikord kaasneda valu rindkeres, palavik, külmavärinad või köha (äge respiratoorse distressi sündroom)
- kopsupõletikulaadsete sümptomite kogum, nagu palavik, külmavärinad, köha ja hingamishäired, mis tekivad kopsuinfektsiooni nähtudeta (idiopaatilise kopsupõletiku sündroom)
- südame löögisageduse tõus (tahhükardia)
- erütrotsüütide vähesus (aneemia)
- vere valgeliblede vähesus (leukopeenia)
- kaltsiumi vähesus veres (hüpokaltseemia)
- peavalu
- tuimus, kipitus- või torkimistunne (paresteesia)
- ninaverejooks
- lööve
- väikesed nahaalused veretäpid
- palavik
- külmavärinad
- pikem aeg siiratud rakkude kasvamiseni ja normaalsete vererakkude tootmiseni (hilistunud siirdumine)
- nähud nagu külmavärinad ja südame löögisageduse kiirenemine Casgevy saamise ajal (infusiooniga seotud reaktsioonid)

Ükskõik millise nimetatud kõrvaltoime **tekkimisel öelge seda oma arstile või meditsiiniõele**. Kui ükskõik milline nimetatud kõrvaltoimetest süveneb, **teavitage sellest viivitamatult oma arsti või meditsiiniõde**.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas** kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Casgevyt säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele ja meditsiiniõdedele.

Ravimit manustab selleks kvalifitseeritud arst või meditsiiniõde, mistõttu on tema vastutav ravimi kasutamise eest ja kasutusaegse nõuetekohase säilitamise ning selle nõuetekohase kõrvaldamise eest.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal viaalil.

Preparaati võib hoida külmutatult temperatuuril –135 °C või madalamal temperatuuril kuni kaks aastat. Viaale tuleb kuni sulatamiseni karbis hoida. Viaale tuleb sulatada ühekaupa. Ärge sulatage enne, kui olete infusiooni tegemiseks valmis. Pärast sulatamist ärge külmutage uuesti. Pärast sulatamist hoidke toatemperatuuril (20 °C...25 °C) ja infundeerige 20 minuti jooksul.

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Casgevy sisaldab

- Toimeaine on eksagamglogeenautotemtseel. Casgevy üks milliliiter sisaldab $4...13 \times 10^6$ rakku (vereloome tüvirakke).
- Teine koostisosa on külmutatud rakkude säilitamiseks kasutatav lahus, mis sisaldab naatriumi, dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ja ühendit dekstraan 40. Vt lõik 2 „Mida on vaja teada enne Casgevy manustamist“.

Kuidas Casgevy välja näeb ja pakendi sisu

Casgevy on poolläbipaistev infusioonidispersioon. Casgevy tarnitakse viaalides, milles on 1,5...20 ml preparaati. Üks või mitu viaali on pakendatud kartongkarpi. Ühes kartongkarbis võib olla kuni üheksa viaali. Viaalide arv oleneb konkreetse patsiendi annusest. Patsiendi annus võib olla mitmes viaalis ja mitmes kartongkarbis.

Igale kartongkarbile ja viaalile on märgitud patsiendi nimi ja sünniaeg ning kodeeritud teave, mis võimaldab preparaadi kavandatud saajat identifitseerida.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ainult tervishoiutöötajatele mõeldud teave

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Casgevy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ravimpreparaadist ei tohi võtta proove ning seda ei tohi modifitseerida ega kiiritada. Kiiritamisega võib kaasneda preparaadi inaktiveerimine.

Ravim sisaldab inimvererakke. Casgevyt käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Casgevy kättesaamine ja hoiustamine

- Casgevy tarnitakse ravikeskusesse krüokonteineris.
- Kontrollige preparaadi kättesaamisel selle siltidele ja partii infolehele (LIS) märgitud patsiendi identifikaatoreid.
- Hoidke preparaati kuni sulatamise ja manustamiseni vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Manustamiseelne ettevalmistus

- Tähelepanu tuleb pöörata Casgevy sulatamise ja infusiooni tegemise ajastamisele. Kontrollige infusiooniks kavandatud aega ja planeerige sulatamise algusaeg nii, et Casgevy oleks infusiooniks ettevalmistatud siis, kui patsient on protseduuriks valmis. Casgevy tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast viaali sulatamist. Sulatage ja infundeerige korraga vaid üks viaal.
- Enne sulatamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Casgevy viaali(de)l olevale patsienditeabele. Casgevy viaale ei tohi sulatada, kui patsiendispetsiifilisel sildil toodud andmed ei ühti kavandatud patsiendiga.
- Casgevy annus võib olla ühes või mitmes külmsäilitatavas patsiendispetsiifilises viaalis. Veenduge, et olemas on kõik vajalikud viaalid, ning kontrollige kaasasolevast partii infolehest (LIS) iga viaali kõlblikkusaega.
- Pange valmis sulatamiseks ja preparaadi viaali(de)st eemaldamiseks vajalikud vahendid. Asjaomased vahendid on ettenähtud ühekordseks kasutuseks (erandiks on vesivann). Pange iga manustatava viaali jaoks valmis piisavalt vahendeid.
 - Vesivann
 - Alkoholiga niisutatud puhastuslapid
 - Viaali adapter (nõela kasutamata süstlasse tõmbamiseks)
 - Roostevabast terasest filter ava suurusega 18 mikronit
 - Luer-Lock tüüpi süstal mahutavusega 30 ml
 - Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus (ühe viaali jaoks vajalik kogus on 5...10 ml)
 - Naatriumkloriidiga loputamiseks vajalik Luer-Lock tüüpi süstal mahutavusega 10 ml

Casgevy viaalide sulatamine

- Kui annus on mitmes viaalis, sulatage ja infundeerige korraga vaid üks viaal. Ühe viaali sulatamise ajal tuleb ülejäänud viaale hoida külmsäilitusseadmes temperatuuril $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Sulatage iga viaal temperatuuril $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ vesivannis. Jälgige, et vesivanni temperatuur ei ületaks $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Võtke viaali sulatamiseks kinni viaali kaelast ning liigutage viaali ettevaatlikult päripäeva ja vastupäeva. Sulatamiseks võib kuluda 10...15 minutit. Viaali ei tohi sulatamisel järelevalveta jätta.
- Sulatamine on küllaldane, kui viaalis pole enam näha jääkristalle.

- Eemaldage viaal kohe pärast sulatamist vesivannist.
- Sulatatud preparaat on poolläbipaistev rakususpensioon, mis ei sisalda võõrosakesi.
- Infundeerige 20 minuti jooksul pärast sulatamist.
- Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Casgevy manustamine

Casgevy on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Patsiendi isik peab olema vastavuses Casgevy viaali(de)le märgitud patsiendi identifikaatoritega. Ärge infundeerige Casgevyt, kui patsiendispetsiifilisel sildil toodud andmed ei ühti kavandatud patsiendiga.

Patsiendi annus võib olla mitmes viaalis. Sel juhul tuleb manustada kõigi viaalide sisu. Infundeerida tuleb iga ettenähtud viaali kogu maht. Rohkem kui ühe viaali korral **tuleb iga viaali sisu manustada enne järgmise viaali sulatamise ja infundeerimisega jätkamist.**

1. Viaali adapteri ja filtri paigaldamine

- Tõmmake viaali korgilt ära eemaldatav kaitse ja puhastage vahekatet alkoholiga niisutatud puhastuslapiga.
- Eemaldage adapteri otsakult sulgur.
- Suruge adapter mõlema käe pöialt ja nimetissõrme kasutades viaali vahekattesesse, rakendades ühtlast survet, kuni kuulete plöksatust.
- Tõmmake adapterit üles, kuni tunnete, et see on fikseeritud.
- Kinnitage filter viaali adapteri külge.

2. Casgevy viaalist eemaldamine

- Paigaldage filtrile tühi 30 ml mahutavusega süstal.
- Tõmmake süstlasse kogu viaalis sisalduv preparaat.
- Eemaldage preparaadiga täidetud süstal filtrilt ja pange kõrvale.
- Tõmmake tühja 10 ml mahutavusega süstlasse 5...10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
- Kinnitage naatriumkloriidi lahusega täidetud süstal filtri külge.
- Süstige naatriumkloriidi lahus viaali ja eemaldage filtrilt tühi süstal. Visake tühi süstal ära.
- Kinnitage preparaadiga täidetud süstal filtri külge.
- Tõmmake viaali sisu preparaadi süstlasse ja eemaldage seejärel süstal filtri küljest.
- Võite partii infolehel (LIS) eemaldada soovi korral kasutatava preparaadi/patsiendi identifitseerimissildi ja kinnitada selle süstlale.

3. Tsentraalse veenikateetriga Casgevy manustamine

- Casgevy tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast preparaadi sulatamist.
- Enne iga viaali sisu infundeerimist peavad kaks inimest palatis patsiendi isikut kontrollima ja isikuandmete samasust tõendama.
- Casgevy tuleb manustada intravenoosse boolusena.
- Ühe tunni jooksul manustatav Casgevy kogus ei tohi ületada 2,6 ml/kg.
- Ärge kasutage Casgevy infundeerimisel süsteemisest filtrit.
- Pärast Casgevy viaali sisu manustamist loputage primaarkontuuri naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Korrake kõigi ülejäänud viaalidega ülaltoodud toiminguid.

Juhusliku kokkupuute korral võetavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Casgevyga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Casgevyga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.