

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Casgevy 4 à 13×10^6 cellules/mL dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Casgevy (exagamglogène autotemcel) est un produit contenant une population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées qui contient des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (HSPC) éditées *ex vivo* au moyen de la technologie CRISPR/Cas9 au niveau de la région activatrice spécifique à la lignée érythroïde du gène *BCL11A*.

2.2 Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon spécifique à un patient donné de Casgevy contient de l'exagamglogène autotemcel à une concentration dépendante du lot de la population enrichie en cellules CD34⁺ autologues génétiquement modifiées. Le médicament est conditionné dans un ou plusieurs flacon(s) contenant au total une dispersion pour perfusion de 4 à 13×10^6 cellules/mL de la population enrichie en cellules CD34⁺ formulée dans une solution de cryoconservation.

Chaque flacon contient 1,5 à 20 mL de dispersion pour perfusion.

L'information quantitative concernant le médicament, y compris le nombre de flacons (voir rubrique 6) à administrer, est présentée dans la fiche d'information sur le lot (FIL) située à l'intérieur du couvercle du conteneur d'expédition pour cryoconservation, utilisé pour le transport.

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient 50 mg de diméthylsulfoxyde (DMSO) par mL.

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

Dispersion cellulaire pour perfusion translucide, exempte de particules étrangères.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

β-thalassémie

Casgevy est indiqué dans le traitement de la β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) chez les patients âgés de 12 ans et plus éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et

pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible.

Drépanocytose

Casgevy est indiqué dans le traitement de la drépanocytose sévère chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises vaso-occlusives récurrentes (CVO) éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels un donneur apparenté HLA (Antigène leucocytaire humain)-compatible n'est pas disponible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Casgevy doit être administré dans un établissement de santé qualifié par un médecin expérimenté dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de β -hémoglobinopathies et formé à l'administration et à la prise en charge des patients traités par le médicament.

Avant de procéder à la mobilisation, à l'aphérèse et au conditionnement myéloablatif, il doit être vérifié que le patient est éligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Posologie

Casgevy est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une seule dose contenant une dispersion pour perfusion de cellules CD34⁺ viables dans un ou plusieurs flacon(s).

La dose minimale recommandée de Casgevy est de 3×10^6 cellules CD34⁺/kg de poids corporel.

Se reporter à la fiche d'information sur le lot (FIL) pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Mobilisation et aphérèse

Une mobilisation des CSH CD34⁺ du patient doit être effectuée avant l'aphérèse afin d'isoler les cellules CD34⁺ pour la fabrication du médicament.

Le prélèvement des cellules CD34⁺ pour la fabrication du produit doit être maximisé lors de chaque cycle de mobilisation et d'aphérèse. Il convient de procéder au prélèvement de cellules pour la fabrication du produit sur deux jours consécutifs par cycle, si le patient le tolère sur le plan clinique. Un objectif de prélèvement d'au moins 20×10^6 cellules CD34⁺/kg au total est recommandé pour la fabrication du produit. Les cellules prélevées doivent être envoyées pour la fabrication du produit, même si l'objectif de prélèvement n'est pas atteint. De plus, au moins 2×10^6 cellules CD34⁺/kg doivent être prélevées à titre de cellules de secours non modifiées. Si nécessaire, le prélèvement destiné à obtenir les cellules de secours peut être effectué le troisième jour.

Si la dose minimale de Casgevy n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, des cycles supplémentaires de mobilisation et d'aphérèse devront être effectués afin d'obtenir plus de cellules pour la fabrication supplémentaire. Un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté entre chaque cycle de mobilisation et d'aphérèse.

Les cellules de secours non modifiées (au moins 2×10^6 cellules CD34⁺/kg) doivent être prélevées chez le patient et cryoconservées avant le conditionnement myéloablatif et la perfusion de Casgevy.

Les cellules non modifiées pourront être nécessaires pour un traitement de rattrapage dans les situations suivantes : altération de Casgevy après le début du conditionnement myéloablatif et avant la

perfusion de Casgevy, échec de greffe des neutrophiles ou perte du greffon après la perfusion de Casgevy.

Pour une description du protocole de mobilisation utilisé dans l'étude clinique, voir la rubrique 5.1. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du/des médicament(s) utilisé(s) pour la mobilisation avant le traitement par Casgevy.

β -thalassémie

Avant l'aphérèse, il est recommandé que les patients reçoivent une/des transfusion(s) de globules rouges (GR) visant à maintenir un taux d'hémoglobine (Hb) totale ≥ 11 g/dL.

Drépanocytose

Avant l'aphérèse, il est recommandé que les patients reçoivent des échanges transfusionnels ou une/des transfusion(s) simple(s) visant à maintenir un taux d'hémoglobine S (HbS) inférieur à 30 % du taux d'Hb totale tout en maintenant un taux d'Hb totale ≤ 11 g/dL.

Les traitements de fond (par exemple hydroxurée/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) doivent être arrêtés huit semaines avant le début planifié de la mobilisation et du conditionnement.

Les patients atteints de drépanocytose ne doivent pas recevoir de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) pour la mobilisation.

Conditionnement avant le traitement

Un traitement de conditionnement induisant une myéloablation totale doit être administré avant la perfusion de Casgevy. Le conditionnement ne doit pas débuter avant que l'ensemble complet de flacons constituant la pleine dose de Casgevy ait été reçu au centre de traitement qualifié et que la disponibilité des cellules CD34⁺ de secours non modifiées ait été confirmée. Pour une description du protocole de conditionnement utilisé dans l'étude clinique, voir la rubrique 5.1. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du/des médicament(s) utilisés pour le conditionnement myéloablatif avant le traitement.

β -thalassémie

Il est recommandé de maintenir un taux d'Hb totale ≥ 11 g/dL pendant 60 jours avant le conditionnement myéloablatif.

Drépanocytose

Il est recommandé que les patients reçoivent des échanges transfusionnels ou une/des transfusion(s) simple(s) pendant au moins les huit semaines précédant le début du conditionnement myéloablatif afin de maintenir un taux d'HbS < 30 % de l'Hb totale tout en maintenant un taux d'Hb totale ≤ 11 g/dL. Les traitements de fond (par exemple hydroxyurée/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) doivent être arrêtés au moment de l'instauration des échanges transfusionnels ou des transfusions simples.

Le traitement par des chélateurs du fer doit être arrêté au moins sept jours avant le début du conditionnement myéloablatif.

Un traitement anticonvulsivant prophylactique doit également être envisagé. Pour des informations sur les interactions, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du/des médicament(s) utilisé(s) pour le conditionnement myéloablatif.

Un traitement prophylactique de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique/du syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique doit être envisagé conformément aux recommandations de l'établissement.

Avant le début du traitement de conditionnement myéloablatif, la disponibilité de l'ensemble complet de flacons constituant la dose de Casgevy et des cellules de secours non modifiées doit être confirmée. Pour la confirmation du nombre de flacons et de la dose totale de Casgevy, se reporter à la fiche d'information sur le lot (FIL) fournie lors de l'expédition du produit.

Prémédication

Afin de réduire le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol et diphenhydramine, ou des médicaments équivalents, conformément aux recommandations de l'établissement, est recommandée avant la perfusion de Casgevy.

Populations particulières

Patients âgés de 35 ans et plus

Casgevy n'a pas été étudié chez les patients âgés de 35 ans et plus. La sécurité et l'efficacité de Casgevy dans cette population n'ont pas été établies. Le bénéfice du traitement pour chaque patient doit être évalué au regard des risques associés à la greffe de CSH.

Insuffisance rénale

Casgevy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale, définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

Casgevy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Casgevy chez les patients âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC)

Casgevy n'a pas été étudié chez les patients présentant une infection par le VIH-1, le VIH-2, le VHB ou le VHC. Un dépistage du VIH-1, du VIH-2, du VHB, du VHC et de tous les autres agents infectieux doit être réalisé conformément aux recommandations nationales avant le prélèvement des cellules pour la fabrication. Casgevy ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une infection active par le VIH-1, le VIH-2, le VHB ou le VHC.

Patients ayant reçu antérieurement une greffe de CSH

Casgevy n'a pas été étudié chez les patients ayant reçu antérieurement une greffe allogénique ou autologue de CSH. Le traitement par Casgevy n'est pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Voie intraveineuse stricte.

Un délai d'au moins 48 heures doit être respecté entre la fin du traitement de conditionnement myéloablatif et la perfusion de Casgevy. Casgevy doit être administré 48 heures au minimum et 7 jours au maximum après la dernière dose du traitement de conditionnement myéloablatif.

Avant la décongélation et l'administration, il convient de confirmer que l'identité du patient correspond aux identifiants uniques du patient figurant sur le ou les flacon(s) de Casgevy et les documents qui les accompagnent. Le nombre total de flacons à administrer doit également être confirmé au regard des informations spécifiques au patient sur la fiche d'information sur le lot (FIL) (voir rubrique 4.4).

Casgevy est administré en bolus intraveineux via un cathéter veineux central. La perfusion de Casgevy doit être terminée le plus tôt possible et au plus tard 20 minutes après la décongélation. Si plusieurs flacons sont fournis, **tous les flacons doivent être administrés**. Tout le contenu de chaque flacon doit être perfusé.

Pour des consignes détaillées sur la préparation, l'administration, les mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle et l'élimination de Casgevy, voir la rubrique 6.6.

Après l'administration de Casgevy

Les procédures habituelles de surveillance et de prise en charge des patients après une greffe de CSH, incluant des contrôles de l'hémogramme et des besoins transfusionnels, doivent être suivies après la perfusion de Casgevy.

Les produits sanguins nécessaires au cours des trois premiers mois suivant la perfusion de Casgevy doivent être irradiés.

La reprise du traitement par des chélateurs du fer après la perfusion de Casgevy peut être nécessaire. Il convient d'éviter l'utilisation de chélateurs du fer non myélosuppresseurs pendant au moins trois mois après la perfusion de Casgevy et celle de chélateurs du fer myélosuppresseurs pendant aux mois six mois après la perfusion. Le cas échéant, la phlébotomie peut être utilisée à la place de la chélation du fer (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications des médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions d'emploi concernant les médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

Traçabilité

Les exigences en matière de traçabilité des médicaments de thérapie innovante à base de cellules doivent s'appliquer. Afin de garantir la traçabilité, le nom du produit, le numéro de lot et le nom du patient traité doivent être conservés pendant une durée de 30 ans après l'expiration du produit.

Usage autologue

Casgevy est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Casgevy ne doit pas être administré si les informations figurant sur les étiquettes du produit et la fiche d'information sur le lot (FIL) ne correspondent pas à l'identité du patient.

Transmission d'un agent infectieux

Bien que Casgevy soit soumis à des tests de stérilité et de recherche de mycoplasmes et d'endotoxines, il existe un risque de transmission d'agents infectieux. Les professionnels de la santé qui administrent

Casgevy doivent par conséquent surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'infection après le traitement et les traiter de façon adéquate, si nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Il existe un risque de réactions d'hypersensibilité avec Casgevy, y compris de réactions dues à la protéine Cas9. De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, peuvent être dues au diméthylsulfoxyde (DMSO) ou au dextran 40 présents dans Casgevy. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après la perfusion. Les signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque et saturation en oxygène) doivent être contrôlés et l'apparition de tout symptôme doit être surveillée avant le début de la perfusion, puis toutes les 30 minutes environ à partir de l'administration du premier flacon de Casgevy et jusqu'à deux heures après l'administration du dernier flacon.

Échec éventuel de prise de greffe des neutrophiles

L'échec de prise de greffe des neutrophiles est un risque potentiel dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est défini comme la non-obtention de la prise de greffe des neutrophiles après la perfusion de Casgevy nécessitant l'utilisation des cellules CD34⁺ de secours non modifiées. Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être surveillé et les infections doivent être traitées conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle. En cas d'échec de prise de greffe des neutrophiles, les patients doivent recevoir une perfusion des cellules CD34⁺ de secours (voir rubrique 4.8).

Retard de prise de greffe des plaquettes

Des délais médians plus longs de prise de greffe des plaquettes ont été observés chez les patients traités par Casgevy par rapport aux patients recevant une allogreffe de CSH. Il existe un risque accru de saignements jusqu'à ce que la prise de greffe des plaquettes ait été obtenue.

Les patients doivent être surveillés conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle afin que l'apparition de saignements puisse être détectée. Des numérations plaquettaires doivent être effectuées fréquemment jusqu'à la prise de greffe des plaquettes et la récupération plaquettaire. Un hémogramme et d'autres examens appropriés doivent être réalisés lors de toute apparition de symptômes cliniques évocateurs de saignements (voir rubrique 4.8).

Risque de mobilisation/d'aphérèse insuffisantes chez les patients atteints de drépanocytose

Par rapport aux patients atteints de TDT, un nombre plus élevé de cycles de mobilisation et d'aphérèse peut être nécessaire chez les patients atteints de drépanocytose, et le risque de mobilisation/d'aphérèse insuffisantes est majoré chez ces patients. Pour l'objectif de prélèvement de cellules CD34⁺ au total recommandé, voir la rubrique 4.2. Pour des informations concernant le nombre moyen de cycles de mobilisation et d'aphérèse et les taux globaux d'arrêt, voir la rubrique 5.1.

Cancérogenèse liée à l'édition génomique

Il n'a pas été rapporté de cas de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou de lymphome dans les études cliniques de Casgevy. Il existe un risque théorique de cancérogenèse liée à l'édition génomique. Un bilan annuel (incluant un hémogramme) doit être réalisé pendant au moins 15 ans après le traitement par Casgevy. En cas de découverte d'un syndrome myélodysplasique, d'une leucémie ou d'un lymphome, le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit être contacté en vue de déterminer quels sont les échantillons appropriés pour les analyses.

Le risque d'édition hors cible non intentionnelle dans les cellules CD34⁺ modifiées d'un sujet ne peut être exclu. Une analyse portant sur le génome humain, pangénomique, a montré une édition hors cible sur un seul site variant. Ce variant a été identifié dans 3,3 % (3/91) des échantillons de patients analysés (cellules CD34⁺ modifiées). Le site hors cible actuellement identifié est situé dans un intron

d'un gène qui n'est pas exprimé dans les cellules hématopoïétiques, et par conséquent, aucun effet indésirable n'est attendu (voir rubrique 5.3).

Immunogénicité

Il n'a pas été observé de réactions d'origine immunitaire dans les études cliniques de Casgevy. On ne sait pas si des anticorps préexistants dirigés contre la protéine Cas9, y compris les anticorps développés à la suite d'une infection récente à *Streptococcus pyogenes*, pourraient induire des réactions d'origine immunitaire et/ou l'élimination des cellules contenant la protéine Cas9 résiduelle.

Don de sang, d'organes, de tissus et de cellules

Les patients traités par Casgevy ne doivent pas donner de sang, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe.

Suivi à long terme

Un bilan annuel (incluant un hémogramme) doit être réalisé conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle. Il est attendu que les patients soient inscrits dans un programme de suivi à long terme afin de mieux comprendre la sécurité et l'efficacité à long terme de Casgevy.

Teneur en sodium

Ce médicament contient 5,3 mg à 70 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,3 % à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions des médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif doivent être prises en compte.

Aucune étude d'interactions formelle n'a été réalisée. Il n'est pas attendu d'interactions entre Casgevy et la famille d'enzymes du cytochrome P450 hépatique ou les transporteurs.

L'utilisation d'hydroxyurée/hydroxycarbamide doit être arrêtée au moins huit semaines avant le début de la mobilisation et du conditionnement. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'hydroxyurée/hydroxycarbamide après la perfusion de Casgevy.

L'utilisation de voxelotor et de crizanlizumab doit être arrêtée au moins huit semaines avant le début de la mobilisation et du conditionnement, car leur potentiel d'interactions avec les médicaments de mobilisation et de conditionnement myéloablatif n'est pas connu.

Les chélateurs du fer doivent être arrêtés au moins sept jours avant le début du conditionnement myéloablatif en raison d'interactions possibles avec le médicament de conditionnement. Certains chélateurs du fer sont myélosuppresseurs. Il convient d'éviter l'utilisation de chélateurs du fer non myélosuppresseurs pendant au moins trois mois après la perfusion de Casgevy et celle de chélateurs du fer myélosuppresseurs pendant au moins six mois après la perfusion de Casgevy. Le cas échéant, la phlébotomie peut être utilisée à la place de la chélation du fer.

Vaccins vivants

La sécurité de la vaccination par les vaccins viraux vivants pendant ou après le traitement par Casgevy n'a pas été étudiée. Par mesure de précaution, la vaccination par des vaccins vivants n'est pas recommandée pendant au moins 6 semaines avant le début des traitements de conditionnement, pendant le traitement par Casgevy et jusqu'à la reconstitution hématologique après le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

L'absence de grossesse doit être confirmée par un test sérique négatif avant le début de chaque cycle de mobilisation et confirmée à nouveau avant le conditionnement myéloablatif. Les données relatives à l'exposition sont insuffisantes pour permettre de faire une recommandation précise quant à la durée de la contraception après le traitement par Casgevy. Les femmes en âge de procréer et les hommes aptes à concevoir doivent utiliser une contraception efficace à partir du début du traitement de mobilisation et jusqu'à 6 mois après le traitement de conditionnement myéloablatif. Se reporter également au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament utilisé pour le conditionnement myéloablatif.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de l'exagamglogène autotemcel chez la femme enceinte. Il n'a pas été mené d'études de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal avec l'exagamglogène autotemcel pour évaluer si le médicament peut avoir des effets délétères sur le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. On ne sait pas si l'exagamglogène autotemcel peut être transmis au fœtus. Casgevy ne doit pas être administré pendant la grossesse en raison du risque associé au traitement de conditionnement myéloablatif. La patiente doit parler avec le médecin traitant de la possibilité de grossesse après la perfusion de Casgevy (voir les recommandations relatives à la contraception ci-dessus).

Allaitement

On ne sait pas si l'exagamglogène autotemcel est excrété dans le lait maternel ou transmis à l'enfant allaité. Il n'existe pas de données.

Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif pour des recommandations sur leur utilisation au cours de l'allaitement. Du fait des risques potentiels associés au traitement de conditionnement myéloablatif, l'allaitement doit être interrompu pendant le conditionnement.

La décision d'allaiter après le traitement par Casgevy doit être prise en accord avec le médecin traitant, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard de tous les événements indésirables éventuels causés par Casgevy ou par la maladie sous-jacente de la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'exagamglogène autotemcel sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été évalués dans des études chez l'animal. Des données indiquent un risque de stérilité après un traitement de conditionnement myéloablatif. Il est donc recommandé d'envisager des options de préservation de la fertilité telles que la cryoconservation de sperme ou d'ovules avant le traitement si possible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Casgevy n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'effet des médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement myéloablatif doit être pris en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Casgevy a été évaluée dans deux études en ouvert, à un seul bras (étude 111 et étude 121) et dans une étude de suivi à long terme (étude 131), au cours desquelles 97 adolescents et adultes atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions ou de drépanocytose ont été traités par Casgevy.

L'administration de Casgevy était précédée d'un traitement de mobilisation des CSH dans le sang périphérique par facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) et plérixafor chez les patients atteints de TDT et par plérixafor seul chez les patients atteints de drépanocytose, suivi de l'aphérèse et d'un conditionnement myéloablatif par busulfan.

Le profil d'effets indésirables concordait généralement avec celui attendu avec un traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan et une greffe de CSH après mobilisation et l'aphérèse.

La durée médiane (min, max) de suivi après l'administration de Casgevy était de 22,8 (2,1, 51,1) mois chez les patients atteints de TDT (N = 54) et de 17,5 (1,2, 46,2) mois chez les patients atteints de drépanocytose (N = 43).

Des effets indésirables graves imputés à Casgevy sont survenus chez 2 patients (3,7 %) atteints de TDT : 1 patient (1,9 %) avec lymphohistiocytose hémophagocytaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de pneumonie idiopathique et céphalée et 1 patient (1,9 %) avec prise de greffe retardée et thrombopénie. Aucun patient atteint de drépanocytose n'a présenté d'effets indésirables graves imputés à Casgevy.

Un effet indésirable grave engageant le pronostic vital (hémorragie cérébelleuse) est survenu chez un patient atteint de TDT (1,9 %) ; il a été imputé au conditionnement myéloablatif par busulfan.

Un patient atteint de drépanocytose (2,3 %) est décédé d'une insuffisance respiratoire secondaire à une infection COVID-19. L'événement n'était pas lié à Casgevy.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les tableaux 1, 2, 3 et 4 présentent les effets indésirables imputés respectivement au traitement de mobilisation par G-CSF et plérixafor/à l'aphérèse, au traitement de mobilisation par plérixafor uniquement/à l'aphérèse, au traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan et à Casgevy, rapportés chez les patients atteints de TDT ou de drépanocytose dans les études cliniques de Casgevy.

Tableau 1 : Effets indésirables imputés au traitement de mobilisation/à l'aphérèse chez les patients atteints de TDT ayant reçu du G-CSF et du plérixafor (N = 59)

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucocytose, thrombopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie
Affections du système nerveux	Céphalée	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Douleur oropharyngée

Affections gastro-intestinales	Nausée	Douleur abdominale, vomissement, diarrhée, hypoesthésie buccale
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettiques*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur, fièvre

* Le terme « douleur musculosquelettique » incluait : dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique musculosquelettique, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque, extrémités douloureuses.

Tableau 2 : Effets indésirables imputés au traitement de mobilisation/à l'aphérèse chez les patients atteints de drépanocytose ayant reçu du plérixafor (N = 58)

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		Crise drépanocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperphosphatémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	Céphalée	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Syndrome thoracique aigu
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale*, nausée, vomissement	Diarrhée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique†	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur, fatigue

* Le terme « douleurs abdominales » incluait : douleur abdominale haute.

† Le terme « douleur musculosquelettique » incluait : dorsalgie, douleur osseuse, douleur thoracique, cervicalgie, douleur thoracique non cardiaque et extrémités douloureuses.

Tableau 3 : Effets indésirables imputés au traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan chez les patients atteints de TDT ou de drépanocytose (N = 97)*

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Pneumonie, sepsis, sepsis à <i>Klebsiella</i> , candidose orale, folliculite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie, neutropénie fébrile, neutropénie, anémie, lymphopénie†, leucopénie	Pancytopénie, réticulocytopénie, splénomégalie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué, hypokaliémie, hyperphosphatémie, hypomagnésémie, rétention hydrique, hypophosphatémie	Hypoalbuminémie, hypocalcémie
Affections du système nerveux	Céphalée	Hémorragie cérébelleuse, hydrocéphalie, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie périphérique, névralgie, dysgueusie
Affections oculaires		Vision trouble, sécheresse oculaire
Affections cardiaques		Tachycardie
Affections vasculaires		Hypotension, bouffées congestives
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Épistaxis, douleur oropharyngée	Insuffisance respiratoire, syndrome de pneumonie idiopathique, hypoxie, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Mucite‡, nausée, vomissement, douleur abdominale§, diarrhée, constipation, gastrite	Colite, dyspepsie, saignement gingival, reflux gastro-œsophagien, hématomèse, œsophagite, dysphagie,

		inflammation gastro-intestinale, hématochézie, ulcération buccale
Affections hépatobiliaires	Maladie veino-occlusive hépatique, hyperbilirubinémie, alanine aminotransférase augmentée	Aspartate aminotransférase augmentée, hépatomégalie, gamma-glutamyltransférase augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Anomalie de la pigmentation [#] , desquamation, alopecie, pétéchies, sécheresse cutanée, rash ^{**}	Prurit, érythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculosquelettique ^{††}	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée, saignements intermenstruels, douleur vulvo-vaginale, dysménorrhée, règles irrégulières, ménopause précoce
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue	Douleur
Investigations	Perte de poids	INR augmenté, protéine C réactive augmentée, prise de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Prise de greffe retardée, hématome sous-cutané, abrasion cutanée, lacération cutanée

* La fréquence est basée sur l'incidence la plus élevée observée dans l'étude 111 menée chez des patients atteints de TDT ou dans l'étude 121 menée chez des patients atteints de drépanocytose.

† Le terme « lymphopénie » incluait : lymphocytes CD4 diminués et lymphocytes diminués.

‡ Le terme « mucite » incluait : inflammation anale, inflammation muqueuse, inflammation pharyngée et stomatite.

§ Le terme « douleur abdominale » incluait : gêne abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale et gêne épigastrique.

Le terme « anomalie de la pigmentation » incluait : pigmentation unguéale, hyperpigmentation cutanée et hypopigmentation cutanée.

** Le terme « rash » incluait : dermatite, rash, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux et rash papuleux.

†† Le terme « douleur musculosquelettique » incluait : dorsalgie, douleur osseuses douleur thoracique et extrémités douloureuses.

Tableau 4 : Effets indésirables imputés à Casgevy chez les patients atteints de TDT ou de drépanocytose (N = 97)*

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^{†,‡}	Thrombopénie [†] , neutropénie [†] , anémie [†] , leucopénie [†]
Affections du système immunitaire		Lymphohistiocytose hémophagocytaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypocalcémie [†]
Affections du système nerveux		Céphalées [†] , paresthésie
Affections cardiaques		Tachycardie [†]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Syndrome de détresse respiratoire aiguë, syndrome de pneumonie idiopathique [†] , épistaxis [†]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^{†,§} , pétéchies [†]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Frissons [†] , fièvre [†]

Lésions, intoxications et complications d'interventions		Prise de greffe retardée [†] , réactions liées à la perfusion [#]
---	--	---

* La fréquence est basée sur l'incidence la plus élevée observée dans l'étude 111 menée chez des patients atteints de TDT ou dans l'étude 121 menée chez des patients atteints de drépanocytose.

[†] Un événement au moins était également imputé au traitement de conditionnement myéloablatif par busulfan.

[‡] Le terme « lymphopénie » incluait : lymphocytes CD4 diminués et lymphocytes diminués.

[§] Le terme « rash » incluait : dermatite.

[#] Le terme « réactions liées à la perfusion » incluait : frissons, tachycardie sinusale et tachycardie.

Description de certains effets indésirables

Prise de greffe des plaquettes

La prise de greffe des plaquettes était définie par trois taux de plaquettes consécutifs $\geq 20 \times 10^9/L$ chez les patients atteints de TDT et par trois taux de plaquettes consécutifs $\geq 50 \times 10^9/L$ chez les patients atteints de drépanocytose, déterminés lors de trois jours différents après la perfusion de Casgevy, sans transfusion de plaquettes pendant 7 jours. La prise de greffe a été obtenue chez tous les patients.

Dans l'étude 111, le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes chez les patients atteints de TDT était de 44 (20, 200) jours ($n = 53$), la prise de greffe ayant été obtenue chez un autre patient après la date de l'analyse intermédiaire. Le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes était de 45 (20, 199) jours chez les adolescents et de 40 (24, 200) jours chez les adultes. Le délai médian de prise de greffe était plus court chez les patients splénectomisés que chez les patients non splénectomisés. Le délai médian (min, max) de prise de greffe était de 34,5 (20, 78) jours chez les patients splénectomisés et de 46 (27, 200) jours chez les patients non splénectomisés.

Dans l'étude 121, le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes chez les patients atteints de drépanocytose était de 35 (23, 126) jours ($n = 43$). Le délai médian (min, max) de prise de greffe des plaquettes était de 44,5 (23, 81) jours chez les adolescents et de 32 (23, 126) jours chez les adultes.

Il n'a pas été observé de corrélation entre les événements de saignement et le délai de prise de greffe des plaquettes après le traitement par Casgevy.

Prise de greffe des neutrophiles

La prise de greffe des neutrophiles était définie par trois taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) consécutifs $\geq 500/\mu L$, déterminés lors de trois jours différents après la perfusion de Casgevy, sans utilisation des cellules CD34⁺ de secours non modifiées. La prise de greffe des neutrophiles a été obtenue chez tous les patients et aucun patient n'a reçu les cellules CD34⁺ de secours.

Dans l'étude 111, le délai médian (min, max) de prise de greffe des neutrophiles chez les patients atteints de TDT était de 29 (12, 56) jours ($n = 54$). Le délai médian (min, max) de prise de greffe des neutrophiles était de 31 (19, 56) jours chez les adolescents et de 29 (12, 40) jours chez les adultes.

Dans l'étude 121, le délai médian (min, max) de prise de greffe des neutrophiles chez les patients atteints de drépanocytose était de 27 (15, 40) jours ($n = 43$). Le délai médian (min, max) de prise de greffe des neutrophiles était de 28 (24, 40) jours chez les adolescents et de 26 (15, 38) jours chez les adultes.

Il n'a pas été observé de corrélation entre les infections et le délai de prise de greffe des neutrophiles.

Population pédiatrique

La sécurité de Casgevy a été évaluée chez 31 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions ou de drépanocytose. L'âge médian (min, max) était de 14 (12, 17) ans chez les patients atteints de TDT et de 15 (12, 17) ans chez les patients atteints de drépanocytose. La durée médiane (min, max) de suivi était de 19,6 (2,1, 26,6) mois chez les patients atteints de TDT et de 14,7 (2,5, 18,7) mois chez les patients atteints de drépanocytose. En général, le

profil de sécurité était similaire chez les adolescents et les patients adultes. Les délais de prise de greffe étaient comparables chez les adolescents et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments utilisés en hématologie, autres médicaments utilisés en hématologie, Code ATC : B06AX05

Mécanisme d'action

Casgevy est une thérapie cellulaire consistant en cellules souches et progénitrices hématopoïétiques CD34⁺ autologues éditées *ex vivo* au moyen de la technologie CRISPR/Cas9. L'ARN guide très spécifique permet au complexe CRISPR/Cas9 d'effectuer une coupure précise du double brin d'ADN au niveau du site de liaison du facteur de transcription critique (GATA-1) dans la région activatrice spécifique à la lignée érythroïde du gène *BCL11A*. Du fait de l'édition, la liaison de GATA-1 est interrompue de façon irréversible et l'expression du gène *BCL11A* est réduite. La diminution de l'expression de *BCL11A* entraîne une augmentation de l'expression de la γ -globine et de la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF) dans les cellules érythroïdes, ce qui remédie à l'absence de globine dans la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) et compense la globine anormale dans la drépanocytose, qui sont les causes sous-jacentes des maladies. Chez les patients atteints de TDT, la synthèse de γ -globine devrait entraîner une correction du déséquilibre α -globine/non- α -globine, diminuant ainsi l'érythropoïèse inefficace et l'hémolyse et augmentant le taux d'hémoglobine totale. Chez les patients atteints de drépanocytose sévère, l'expression de l'HbF devrait entraîner une diminution du taux d'HbS intracellulaire, empêchant la falciformation des érythrocytes.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Casgevy a été évaluée chez des adultes et des adolescents atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose dans deux études en ouvert, à un seul bras (étude 111 et étude 121), et dans une étude de suivi à long terme (étude 131).

β -thalassémie dépendante des transfusions

L'étude 111 est une étude multicentrique en ouvert à un seul bras en cours visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de Casgevy chez des adultes et adolescents atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions. À l'issue de la période de suivi de 24 mois dans l'étude 111, il était proposé aux patients d'entrer dans l'étude 131, une étude de suivi de la sécurité et de l'efficacité à long terme en cours.

Les patients étaient éligibles à l'étude s'ils avaient eu besoin de transfusions d'au moins 100 mL/kg par an ou 10 unités par an de concentré de globules rouges (CGR) au cours des deux années précédant l'inclusion. Les patients devaient également avoir un indice de performance de Lansky ou Karnofsky ≥ 80 %.

Les patients pour lesquels un donneur apparenté de CSH HLA-compatible était disponible étaient exclus de l'étude. Les patients présentant une surcharge myocardique en fer sévère (T2* cardiaque inférieur à 10 ms à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) ou une maladie hépatique avancée étaient exclus de l'étude. Une IRM hépatique était réalisée chez tous les patients. Lorsque les résultats de l'IRM montraient une teneur hépatique en fer ≥ 15 mg/g, une biopsie hépatique était effectuée pour une évaluation supplémentaire. Les patients chez lesquels les résultats de la biopsie hépatique montraient une fibrose en pont ou une cirrhose étaient exclus de l'étude.

Sur les 59 patients chez lesquels la mobilisation avait débuté dans l'étude 111, 3 patients (5,1 %) sont sortis de l'étude avant la perfusion de Casgevy, tous en raison du retrait du consentement.

Les principales caractéristiques démographiques et initiales sont présentées dans le tableau 5 pour (1) l'ensemble des patients inclus dans l'étude 111 et (2) l'ensemble des patients traités par Casgevy dans l'étude 111.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude 111

Caractéristiques démographiques et cliniques	Casgevy Patients inclus (N = 59) §	Casgevy Patients traités † (N = 54)
Âge (ans), n (%)		
Adultes (18 à 35 ans)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Adolescents (12 à moins de 18 ans)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Tous âges confondus (12 à 35 ans)		
Médiane (min, max)	19 (12, 35)	20 (12, 35)
Sexe, n (%)		
Féminin	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Masculin	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Groupe ethnique, n (%)		
Asiatiques	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Caucasiens	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Multiethniques	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Autres	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Non enregistré	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Génotype, n (%)		
De type β^0/β^0 ‡	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Non de type β^0/β^0	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Volume annualisé des transfusions de CGR à l'inclusion (mL/kg)		
Médiane (min, max)	211,2 (48,3, 330,9)	205,7 (48,3, 330,9)
Nombre annualisé d'épisodes de transfusions de CGR à l'inclusion (nombre/an)		
Médiane (min, max)	16,5 (5,0, 34,5)	16,5 (5,0, 34,5)
Patients non splénectomisés, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Teneur hépatique en fer à l'inclusion (mg/g)		
Médiane (min, max)	3,5 (1,2, 14,8)	3,5 (1,2, 14,0)
Teneur myocardique en fer, T2* cardiaque à l'inclusion (ms)		
Médiane (min, max)	34,1 (12,4, 61,1)	34,4 (12,4, 61,1)
Ferritinémie à l'inclusion (pmol/L)		
Médiane (min, max)	3 100,9 (584,2, 10 837,3)	3 115,5 (584,2, 10 837,3)

§ N représente le nombre total de patients inclus ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

† Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023 ; analyse portant sur 54 patients ayant reçu Casgevy et 2 patients en attente de la perfusion de Casgevy

‡ Synthèse faible à absente de β -globine endogène (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ et $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobilisation et aphérèse

Pour le maintien d'un taux d'Hb totale ≥ 11 g/dL, les patients recevaient des transfusions de GR avant la mobilisation et l'aphérèse, qui étaient poursuivies jusqu'au début du conditionnement myéloablatif.

Dans l'étude 111, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) était administré pour la mobilisation des cellules souches pour l'aphérèse. Les patients non splénectomisés recevaient une dose prévue de 5 µg/kg de G-CSF toutes les 12 heures environ en injection intraveineuse ou sous-cutanée pendant 5 à 6 jours. Les patients splénectomisés recevaient une dose prévue de 5 µg/kg de G-CSF une fois par jour pendant 5 à 6 jours. Chez les patients splénectomisés, la fréquence d'administration était augmentée à une injection toutes les 12 heures en l'absence d'augmentation des taux de leucocytes ou de cellules CD34⁺ dans le sang périphérique. Après 4 jours de traitement par G-CSF, tous les patients recevaient du plérixafor à une dose prévue de 0,24 mg/kg, administrée en injection sous-cutanée 4 à 6 heures environ avant chaque aphérèse programmée. L'aphérèse était réalisée sur une période allant jusqu'à trois jours consécutifs afin d'obtenir le nombre cible de cellules pour la fabrication de cellules CD34⁺ de secours non modifiées. Les nombres moyen (ET) et médian (min, max) de cycles de mobilisation et d'aphérèse nécessaires pour la fabrication de Casgevy et le prélèvement de cellules CD34⁺ de secours étaient respectivement de 1,3 (0,7) et 1 (1,4).

Conditionnement avant le traitement

Tous les patients recevaient un traitement de conditionnement par busulfan visant à induire une myéloablation totale avant l'administration de Casgevy. Le busulfan était administré pendant quatre jours consécutifs par voie intraveineuse via un cathéter veineux central à une dose initiale prévue de 3,2 mg/kg une fois par jour ou de 0,8 mg/kg toutes les 6 heures. Les concentrations plasmatiques du busulfan étaient mesurées à l'aide de prélèvements sanguins en série et la dose était ajustée afin de maintenir l'exposition dans les valeurs cibles. Pour l'administration une fois par jour, l'exposition cumulée cible au busulfan sur quatre jours était de 82 mg*h/L (intervalle : 74 à 90 mg*h/L), correspondant à une $ASC_{0-24\text{ h}}$ de 5 000 µM*min (intervalle : 4 500 à 5 500 µM*min). Pour l'administration toutes les 6 heures, l'exposition cumulée cible au busulfan sur quatre jours était de 74 mg*h/L (intervalle : 59 à 89 mg*h/L), correspondant à une $ASC_{0-6\text{ h}}$ de 1 125 µM*min (intervalle : 900 à 1 350 µM*min).

Avant le début du conditionnement par busulfan, tous les patients recevaient un traitement anticonvulsivant prophylactique par des médicaments autres que la phénytoïne. La phénytoïne n'était pas utilisée pour la prévention des convulsions en raison de son effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P450 et de l'augmentation de la clairance du busulfan en résultant.

Un traitement prophylactique de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique/du syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique était administré conformément aux recommandations de l'établissement.

Administration de Casgevy

La dose médiane (min, max) de Casgevy administrée était de 8,0 (3,0, 19,7) $\times 10^6$ cellules CD34⁺/kg en perfusion intraveineuse. Tous les patients recevaient un antihistaminique et un antipyrétique avant la perfusion de Casgevy.

Après l'administration de Casgevy

L'administration de G-CSF au cours des 21 premiers jours suivant la perfusion de Casgevy n'était pas recommandée. Casgevy étant une thérapie autologue, un traitement immunosuppresseur n'était pas nécessaire après le conditionnement myéloablatif initial.

Résultats d'efficacité – β -thalassémie

Une analyse intermédiaire (AI) portant sur 42 patients ayant reçu Casgevy et éligibles à l'analyse principale de l'efficacité a été effectuée. La population d'analyse principale de l'efficacité (PES, *primary efficacy set*) était définie comme l'ensemble des patients ayant été suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Au moment de l'analyse intermédiaire, 59 patients avaient été

inclus et 54 patients avaient reçu Casgevy. La durée totale médiane (min, max) de suivi était de 22,8 (2,1, 51,1) mois à compter de la date de la perfusion de Casgevy.

L'efficacité de Casgevy a été évaluée sur la base d'une analyse portant sur les patients chez lesquels la durée de suivi était d'au moins 16 mois. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu l'indépendance transfusionnelle pendant 12 mois consécutifs (IT12), définie comme le maintien pendant au moins 12 mois consécutifs d'un taux moyen pondéré d'Hb ≥ 9 g/dL sans transfusions de GR à tout moment au cours des 24 premiers mois suivant la perfusion de Casgevy dans l'étude 111, et déterminée en débutant 60 jours après la dernière transfusion de GR en traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la TDT.

Les données d'efficacité sont présentées dans le tableau 6 et le tableau 7. Le tableau 6 présente les résultats du critère d'évaluation principal pour (1) l'ensemble des patients inclus dans l'étude 111 et (2) l'ensemble des patients traités par Casgevy dans l'étude 111.

Tableau 6 : Résultat du critère d'évaluation principal de l'efficacité chez les patients atteints de TDT

Critère d'évaluation	Casgevy Patients inclus * (N = 45) †	Casgevy Patients traités * (N = 42) ‡
Proportion de patients ayant obtenu l'IT12 § n (%) (IC à 95 %)	39 (86,7 %) (73,2 % ; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 % ; 98,5 %)

* Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023.

† N représente le nombre total de patients inclus ayant signé le formulaire de consentement éclairé et ne comprend pas les patients qui étaient en attente de la perfusion de Casgevy au moment de l'analyse ni les patients chez lesquels le résultat du critère d'efficacité principal ne pouvait pas encore être évalué.

‡ N représente le nombre total de patients inclus dans la population d'analyse principale de l'efficacité (PES), un sous-groupe de la population complète d'analyse (FAS, *full analysis set*). La population PES était définie comme l'ensemble des patients ayant été traités par Casgevy et suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Les patients pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 16 mois en raison du décès ou de la sortie de l'étude pour cause d'événements indésirables liés à Casgevy, ou qui avaient reçu régulièrement des transfusions de GR pendant plus de 12 mois après la perfusion de Casgevy ont été également inclus dans cette population.

§ L'IT12 est définie comme le maintien pendant au moins 12 mois consécutifs d'un taux moyen pondéré d'Hb ≥ 9 g/dL sans transfusions de GR à tout moment après la perfusion de Casgevy. L'évaluation de l'IT12 débutait 60 jours après la dernière transfusion de GR pour le traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la TDT.

Tableau 7 : Résultats des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité chez les patients atteints de TDT

Critères d'évaluation secondaires	Casgevy Patients traités * (N = 42) †
Durée de la période d'indépendance transfusionnelle chez les patients ayant obtenu l'IT12 (mois) n Médiane (min, max)	39 22,3 (13,5, 48,1)

Critères d'évaluation secondaires	Casgevy Patients traités * (N = 42) †
Taux d'Hb totale (g/dL)	
Au mois 6	
n	42
Moyenne (ET)	12,1 (2,0)
Au mois 24	
n	23
Moyenne (ET)	12,9 (2,4)
Taux d'HbF (g/dL)	
Au mois 6	
n	42
Moyenne (ET)	10,8 (2,8)
Au mois 24	
n	23
Moyenne (ET)	11,5 (2,7)

* Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023.

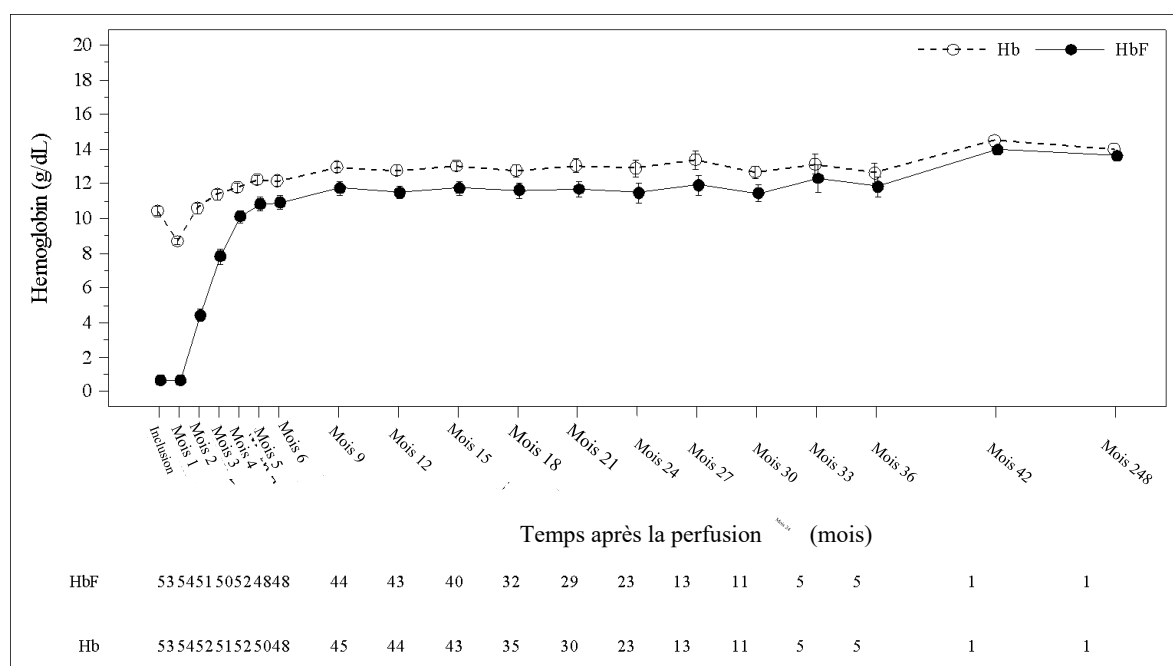
† N représente le nombre total de patients inclus dans la population d'analyse principale de l'efficacité (PES), un sous-groupe de la population complète d'analyse (FAS, *full analysis set*). La population PES était définie comme l'ensemble des patients ayant été traités par Casgevy et suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Les patients pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 16 mois en raison du décès ou de la sortie de l'étude pour cause d'événements indésirables liés à Casgevy, ou qui avaient reçu régulièrement des transfusions de GR pendant plus de 12 mois après la perfusion de Casgevy ont été également inclus dans cette population.

ET : écart-type.

Tous les patients ayant obtenu l'IT12 sont restés indépendants des transfusions, avec une durée médiane (min, max) d'indépendance transfusionnelle de 22,3 (13,5, 48,1) mois et un taux moyen (écart-type) pondéré d'Hb totale normale de 13,2 (1,4) g/dL. Chez les patients ayant obtenu l'IT12, le délai médian (min, max) jusqu'à la dernière transfusion de GR était de 28 (11, 91) jours après la perfusion de Casgevy. Trois patients n'ont pas obtenu l'IT12. Chez ces patients, la fréquence des transfusions de GR a diminué au cours du temps, puis les transfusions ont été arrêtées de 12,2 mois à 21,6 mois après la perfusion de Casgevy, ce qui correspond à une reconstitution hématologique complète plus lente.

Les taux d'Hb totale (g/dL) et d'HbF (g/dL) au cours du temps chez l'ensemble des patients ayant reçu Casgevy pour le traitement de la β -thalassémie sont présentés dans la figure 1.

Figure 1 : Taux moyens d'Hb totale (g/dL) et d'HbF (g/dL) au cours du temps chez les patients atteints de TDT



Les valeurs moyennes sont présentées sur la ligne et les valeurs moyennes + erreur standard (ES) et les valeurs moyennes - ES sont présentées sous forme de barres pour chaque visite. Les nombres de patients pour lesquels les valeurs étaient disponibles lors de la visite correspondante sont présentés sous le graphique.

Des augmentations des taux moyens (ET) d'Hb totale et d'HbF ont été observées dès le mois 3 suivant la perfusion de Casgevy et les taux ont continué à augmenter jusqu'à 12,2 (2,0) g/dL et 10,9 (2,7) g/dL respectivement au mois 6. Après le mois 6, les taux d'Hb totale et d'HbF se sont ensuite maintenus, l'HbF représentant $\geq 88\%$ de l'Hb totale.

Tous les patients qui avaient obtenu l'IT12 dans l'étude 111 ($n = 39$) avaient des taux d'Hb totale moyens pondérés normaux (28 patients sur 39, 71,8 %) ou quasi normaux (11 patients sur 39, 28,2 %). Les patients ayant un taux d'Hb totale moyen pondéré quasi normal incluaient 6 patients de sexe masculin et 5 de sexe féminin et le taux d'Hb totale moyen pondéré était dans l'intervalle de $< 0,1$ à $0,7$ g/dL et de $< 0,4$ à $1,4$ g/dL respectivement du seuil de référence de l'OMS pour l'âge et le sexe.

Les analyses effectuées pour évaluer les effets dans des sous-groupes définis en fonction de l'âge, du sexe, du groupe ethnique ou du génotype sur les critères d'évaluation liés aux transfusions et les paramètres hématologiques n'ont pas laissé entrevoir de différences dues à ces facteurs.

Drépanocytose

L'étude 121 est une étude multicentrique en ouvert à un seul bras en cours visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de Casgevy chez des adultes et adolescents atteints de drépanocytose sévère. À l'issue de la période de suivi de 24 mois dans l'étude 121, il était proposé aux patients d'entrer dans l'étude 131, une étude de suivi de la sécurité et de l'efficacité à long terme en cours.

Les patients étaient éligibles à l'étude s'ils avaient présenté au moins deux crises vaso-occlusives (CVO) sévères par an au cours des deux ans précédant la sélection, qui étaient définies comme :

- Épisode de douleur aiguë nécessitant une consultation dans un établissement de santé et l'administration d'antalgiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] par voie intraveineuse ou opioïdes) ou des transfusions de GR.
- Syndrome thoracique aigu.
- Priapisme durant plus de deux heures et nécessitant une consultation dans un établissement de santé.

- Séquestration splénique.

Les patients porteurs des génotypes Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} et Hb^{S/β⁺} étaient éligibles à l'inclusion. Les patients devaient également avoir un indice de performance de Lansky ou Karnofsky ≥ 80 %.

Les patients pour lesquels un donneur de CSH HLA-compatible était disponible étaient exclus de l'étude. Les patients étaient exclus s'ils présentaient une maladie hépatique avancée, s'ils avaient des antécédents de maladie de Moyamoya non traitée ou présentaient une maladie de Moyamoya qui, selon l'investigateur, les exposait à un risque de saignements. Les résultats du Doppler transcrânien (DTC) devaient être normaux chez les patients âgés de 12 à 16 ans et les patients âgés de 12 à 18 ans étaient exclus s'ils avaient des antécédents d'anomalies du DTC dans l'artère cérébrale moyenne et dans la carotide interne.

Sur les 58 patients chez lesquels la mobilisation avait débuté dans l'étude 121, 11 patients (19,0 %) sont sortis de l'étude après le début de la mobilisation et l'aphérèse et avant la perfusion de Casgevy. La dose minimale n'a pas été atteinte chez six patients (10,3 %). Cinq patients (8,6 %) sont sortis de l'étude en raison de la non-adhésion, du retrait du consentement ou parce qu'ils ne répondaient plus aux critères d'éligibilité.

Les principales caractéristiques démographiques et initiales sont présentées dans le tableau 8 ci-dessous pour (1) l'ensemble des patients inclus dans l'étude 121 et (2) l'ensemble des patients ayant reçu Casgevy dans l'étude 121.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et initiales dans l'étude 121

Caractéristiques démographiques et cliniques	Casgevy Patients inclus (N = 63) *	Casgevy Patients traités (N = 43) †
Âge (ans), n (%)		
Adultes (18 à 35 ans)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Adolescents (12 à moins de 18 ans)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Tous âges confondus (12 à 35 ans)		
Médiane (min, max)	21 (12, 35)	20 (12, 34)
Sexe, n (%)		
Masculin	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Féminin	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Groupe ethnique, n (%)		
Noirs ou Afro-américains	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Blancs	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Autres	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Génotype, 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 %)
Taux annualisé de CVO sévères au cours des 2 ans précédant l'inclusion (épisodes/an)		
Médiane (min, max)	3,5 (2,0, 19,0)	3,5 (2,0, 18,5)
Taux annualisé d'hospitalisations dues aux CVO sévères au cours des 2 ans précédant l'inclusion (épisodes/an)		
Médiane (min, max)	2,5 (0,0, 11,0)	2,5 (0,5, 9,5)

Caractéristiques démographiques et cliniques	Casgevy Patients inclus (N = 63) *	Casgevy Patients traités (N = 43) †
Durée annualisée des hospitalisations dues aux CVO sévères au cours des 2 ans précédant l'inclusion (jours/an) Médiane (min, max)	15,5 (0,0, 136,5)	13,5 (2,0, 136,5)
Nombre annualisé d'unités de CGR transfusées pour des indications liées à la drépanocytose au cours des 2 ans précédant l'inclusion (nombre d'unités par an) Médiane (min, max)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0, 86,1)

* N représente le nombre total de patients inclus ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

† Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023 ; analyse portant sur 43 patients ayant reçu Casgevy et 4 patients en attente de la perfusion de Casgevy.

‡ Il n'existe pas de données chez les patients porteurs d'autres génotypes.

Mobilisation et aphérèse

Les patients recevaient des échanges transfusionnels ou des transfusions simples pendant au moins 8 semaines avant le début planifié de la mobilisation, qui étaient poursuivis jusqu'au début du conditionnement myéloablatif. Les taux d'HbS étaient maintenus à moins de 30 % de l'Hb totale avec maintien d'un taux d'Hb totale ≤ 11 g/dL.

Dans l'étude 121, du plérixafor à une dose prévue de 0,24 mg/kg était administré en injection sous-cutanée environ 2 à 3 heures avant chaque aphérèse programmée pour la mobilisation des cellules souches. L'aphérèse était réalisée sur une période allant jusqu'à trois jours consécutifs afin d'obtenir le nombre cible de cellules pour la fabrication et de cellules CD34⁺ de secours non modifiées. Les nombres médian (min, max) et moyen (ET) de cycles de mobilisation et d'aphérèse nécessaires pour la fabrication de Casgevy et le prélèvement de cellules CD34⁺ de secours étaient respectivement de 2 (1,6) et 2,21 (1,30).

Conditionnement avant le traitement

Tous les patients recevaient un traitement de conditionnement par busulfan visant à induire une myéloablation totale avant l'administration de Casgevy. Le busulfan était administré pendant quatre jours consécutifs par voie intraveineuse via un cathéter veineux central à une dose initiale prévue de 3,2 mg/kg une fois par jour ou de 0,8 mg/kg toutes les 6 heures. Les concentrations plasmatiques du busulfan étaient mesurées à l'aide de prélèvements sanguins en série et la dose était ajustée afin de maintenir l'exposition dans les valeurs cibles. Pour l'administration une fois par jour, l'exposition cumulée cible au busulfan sur quatre jours était de 82 mg*h/L (intervalle : 74 à 90 mg*h/L), correspondant à une ASC_{0-24 h} de 5 000 μ M*min (intervalle : 4 500 à 5 500 μ M*min). Pour l'administration toutes les 6 heures, l'exposition cumulée cible au busulfan sur quatre jours était de 74 mg*h/L (intervalle : 59 à 89 mg*h/L), correspondant à une ASC_{0-6 h} de 1 125 μ M*min (intervalle : 900 à 1 350 μ M*min).

Avant le début du traitement de conditionnement par busulfan, tous les patients recevaient un traitement anticonvulsivant prophylactique par des médicaments autres que la phénytoïne. La phénytoïne n'était pas utilisée pour la prévention des convulsions en raison de son effet inducteur sur les enzymes du cytochrome P450 et de l'augmentation de la clairance du busulfan en résultant.

Un traitement prophylactique de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique/du syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique était administré conformément aux recommandations nationales et de l'établissement.

Administration de Casgevy

La dose médiane (min, max) de Casgevy administrée était de $4,0 (2,9, 14,4) \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg en perfusion intraveineuse. Tous les patients recevaient un antihistaminique et un antipyrétique avant la perfusion de Casgevy.

Après l'administration de Casgevy

L'administration de G-CSF au cours des 21 premiers jours suivant la perfusion de Casgevy n'était pas recommandée. Casgevy étant une thérapie autologue, un traitement immunosuppresseur n'était pas nécessaire après le conditionnement myéloablatif initial.

Résultats d'efficacité – Drépanocytose

Une analyse intermédiaire portant sur 29 patients ayant reçu Casgevy et éligibles à l'analyse principale de l'efficacité a été effectuée. La population d'analyse principale de l'efficacité (PES) était définie comme l'ensemble des patients ayant été suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Au moment de l'analyse intermédiaire, 63 patients avaient été inclus et 43 patients avaient reçu Casgevy. La durée totale médiane (min, max) de suivi était de 17,5 (1,2, 46,2) mois à compter de la date de la perfusion de Casgevy.

L'efficacité de Casgevy a été évaluée sur la base d'une analyse portant sur les patients pour lesquels la durée de suivi était d'au moins 16 mois. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients n'ayant pas présenté de crises vaso-occlusives sévères pendant au moins 12 mois consécutifs à tout moment au cours des 24 premiers mois suivant la perfusion de Casgevy dans l'étude 121 (AC12, absence de crises sur 12 mois, critère d'évaluation principal de l'efficacité). Pour ce critère d'évaluation, une CVO sévère était définie comme : (a) épisode de douleur aiguë nécessitant une consultation dans un établissement de santé et l'administration d'antalgiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] par voie intraveineuse ou opioïdes) ou des transfusions de GR, (b) syndrome thoracique aigu, (c) priapisme durant plus de deux heures et nécessitant une consultation dans un établissement de santé ou (d) séquestration splénique. Le pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin d'hospitalisations en raison de CVO sévères pendant au moins 12 mois consécutifs (AH12, absence d'hospitalisations sur 12 mois, principal critère d'évaluation secondaire) était également évalué. L'évaluation de l'AC12 et de l'AH12 débutait 60 jours après la dernière transfusion de GR pour le traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la drépanocytose.

Les données d'efficacité sont présentées dans le tableau 9 et le tableau 10. Le tableau 9 présente les résultats du critère d'évaluation principal pour (1) l'ensemble des patients inclus dans l'étude 121 et (2) l'ensemble des patients traités par Casgevy dans l'étude 121. Le tableau 10 présente les résultats des critères d'évaluation secondaires pour l'ensemble des patients traités par Casgevy dans l'étude 121.

Tableau 9 : Résultats du critère d'évaluation principal de l'efficacité chez les patients atteints de drépanocytose

Critère d'évaluation	Casgevy Patients inclus * (N = 46) †	Casgevy Patients traités * (N = 29) ‡
Proportion de patients ayant obtenu l'AC12 n (%) § (IC à 95 %)	28 (60,9 %) (45,4 % ; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 % ; 99,9 %)

* Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023.

† N représente le nombre total de patients inclus ayant signé le formulaire de consentement éclairé et ne comprend pas les patients qui étaient en attente de la perfusion de Casgevy au moment de l'analyse intermédiaire et les patients qui avaient été traités mais chez lesquels le résultat du critère d'efficacité principal ne pouvait pas encore être évalué.

‡ N représente le nombre total de patients inclus dans l'analyse principale de l'efficacité (PES, *primary efficacy set*), un sous-groupe de la population complète d'analyse (FAS, *full analysis set*). La population PES était définie comme l'ensemble des patients ayant été traités par Casgevy et suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Les patients pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 16 mois en raison du décès ou de la sortie de l'étude pour cause d'événements indésirables liés à Casgevy, ou qui avaient reçu régulièrement des transfusions de GR pendant plus de 12 mois après la perfusion de Casgevy ont été également inclus dans cette population.

§ L'AC12 est définie comme l'absence de CVO sévères pendant au moins 12 mois consécutifs après la perfusion de Casgevy. L'évaluation de l'AC12 débutait 60 jours après la dernière transfusion de GR pour le traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la drépanocytose.

Tableau 10 : Résultats des critères d'évaluation secondaires de l'efficacité chez les patients atteints de drépanocytose

Critères d'évaluation secondaires	Casgevy Patients traités * (N = 29) †
Proportion de patients sans hospitalisation en raison de CVO sévères pendant au moins 12 mois (AH12) ‡ n (%) (IC à 95 %)	29 (100 %) (88,1 % ; 100,0 %)
Durée de la période sans CVO sévères chez les patients ayant obtenu l'AC12 (mois) n Médiane (min, max)	28 20,5 (13,5, 43,6)
Proportion de patients ayant un taux d'HbF ≥ 20 % de l'Hb totale au moment de l'analyse, maintenu pendant au moins 3, 6 et 12 mois n (%) (IC à 95 %)	29 (100 %) (88,1 % ; 100,0 %)
Taux d'Hb totale (g/dL) Au mois 6 n	27
Moyenne (ET) Au mois 24 n Moyenne (ET)	12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Pourcentage d'Hb totale constituée d'HbF (%) Au mois 6 n Moyenne (ET) Au mois 24 n Moyenne (ET)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

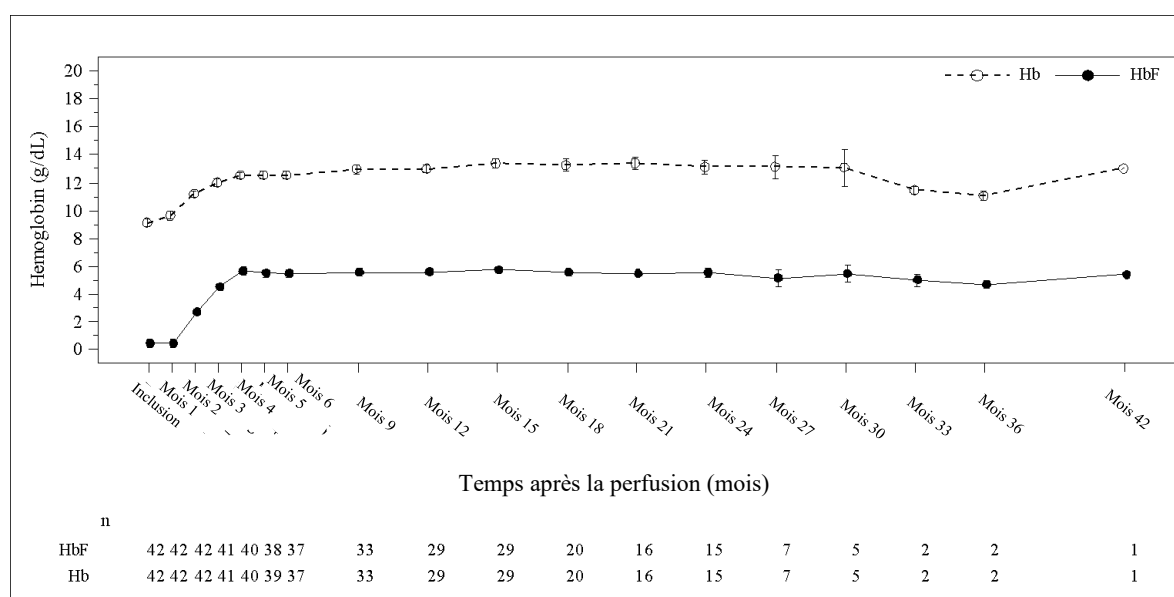
* Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : avril 2023.

† N représente le nombre total de patients inclus dans l'analyse principale de l'efficacité (PES, *primary efficacy set*), un sous-groupe de la population complète d'analyse (FAS, *full analysis set*). La population PES était définie comme l'ensemble des patients ayant été traités par Casgevy et suivis pendant au moins 16 mois après la perfusion de Casgevy. Les patients pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 16 mois en raison du décès ou de la sortie de l'étude pour cause d'événements indésirables liés à Casgevy, ou qui avaient reçu régulièrement des transfusions de GR pendant plus de 12 mois après la perfusion de Casgevy ont été également inclus dans cette population.

‡ L'AH12 est définie comme l'absence d'hospitalisations liées à des CVO sévères maintenue pendant au moins 12 mois après la perfusion de Casgevy. L'évaluation de l'AH12 débutait 60 jours après la dernière transfusion de GR pour le traitement de support post-greffe ou pour la prise en charge de la drépanocytose.

Les taux d'Hb totale (g/dL) et d'HbF (g/dL) au cours du temps chez l'ensemble des patients ayant reçu Casgevy pour le traitement de la drépanocytose sont présentés dans la figure 2.

Figure 2 : Taux moyens d'Hb totale (g/dL) et d'HbF (g/dL) au cours du temps chez les patients atteints de drépanocytose



Les valeurs moyennes sont présentées sur la ligne et les valeurs moyennes + ES et les valeurs moyennes - ES lors de chaque visite sont présentées sous forme de barres pour chaque visite. Les nombres de patients pour lesquels les valeurs étaient disponibles lors de la visite correspondante sont présentés sous le graphique.

Des augmentations du taux moyen (ET) d'Hb totale ont été observées dès le mois 3 suivant la perfusion de Casgevy, le taux a continué à augmenter jusqu'à 12,5 (1,8) g/dL au mois 6 et s'est ensuite maintenu.

Le pourcentage moyen (ET) d'Hb constituée d'HbF était de 43,2 % (7,6 %) au mois 6 et il s'est ensuite maintenu.

De façon compatible avec l'augmentation des taux d'HbF, chez l'ensemble des patients traités, le pourcentage moyen (ET) d'érythrocytes circulants exprimant l'HbF (cellules F) était de 70,4 % (14,0 %) au mois 3 et il a continué à augmenter au cours du temps jusqu'à 93,9 % (12,6 %) au mois 6, les valeurs étant restées stables ensuite, ce qui indique une expression pancellulaire maintenue de l'HbF.

Les analyses effectuées pour évaluer les effets dans des sous-groupes définis en fonction de l'âge, du sexe, du groupe ethnique ou du génotype sur les critères d'évaluation liés aux CVO et les paramètres hématologiques n'ont pas laissé entrevoir de différences dues à ces facteurs.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Casgevy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de β -thalassémie et de drépanocytose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Casgevy est un médicament de thérapie cellulaire contenant des cellules CD34⁺ autologues éditées *ex vivo* au moyen de la technologie CRISPR/Cas9. Du fait de la nature de Casgevy, les études pharmacocinétiques ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination) conventionnelles ne sont pas pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Casgevy est un médicament de thérapie cellulaire contenant des cellules CD34⁺ éditées au moyen de la technologie CRISPR/Cas9 ; par conséquent, il n'a pas été réalisé d'études conventionnelles de mutagénicité, de cancérogenèse, de fertilité et de toxicité sur la reproduction et le développement.

Les caractéristiques toxicologiques ont été évaluées chez des souris NSG immunodéficientes soumises à une irradiation à dose sublétales recevant une dose de $3,33 \times 10^7$ cellules CD34⁺ éditées par kg de poids corporel. Il n'a pas été observé de toxicité pour des organes cibles ni de carcinogénicité dans l'étude de 20 semaines.

Au cours du développement préclinique, le potentiel d'édition hors cible a été évalué sur plus de 5 000 sites, y compris ceux sélectionnés sur la base de la carte des variations génétiques humaines. Il n'a pas été observé d'édition hors cible dans les cellules CD34⁺ modifiées à partir de cellules de donneurs sains et de patients. Dans une étude préclinique post-commercialisation (étude U270), 33 sites éventuels d'édition hors cible supplémentaires, sélectionnés sur la base de la présence de variations génétiques, ont été analysés. Aucune édition hors cible n'a été observée sur 32 de ces sites dans les cellules CD34⁺ modifiées à partir de cellules de patients. Une édition hors cible a été détectée sur un site ; elle était due à la présence d'un allèle variant mineur dans 3 des 91 échantillons de patients analysés (3,3 %). Ce variant entraîne la présence d'un motif de liaison pour le complexe ribonucléoprotéine-Cas9 dans la région intronique du gène codant pour la carbamyl-phosphate synthétase 1 (CPS1). Cette édition hors cible a été observée dans un faible pourcentage d'allèles (≤ 1 %) et comprenait une inversion équilibrée ($< 0,25$ %). L'édition génique dans cet allèle mineur ne devrait pas avoir d'effets délétères chez les patients, parce que le site hors cible est situé dans un intron et que la CPS1 n'est pas exprimée dans les cellules hématopoïétiques.

6. FORME PHARMACEUTIQUE

6.1 Liste des excipients

CryoStor CS5 (contient du diméthylsulfoxyde et du dextran 40)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans à une température ≤ -135 °C.

Une fois décongelé

20 minutes à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Casgevy doit être conservé et transporté dans la phase vapeur de l'azote liquide à une température

$\leq -135\text{ °C}$ et être maintenu congelé jusqu'à ce que le patient soit prêt à recevoir le traitement afin de garantir que des cellules viables sont disponibles pour l'administration au patient.

Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Casgevy est présenté dans des flacons de cryoconservation composés de copolymère d'oléfine cyclique. Chaque flacon contient 1,5 mL à 20 mL de Casgevy.

Les flacons sont emballés dans une boîte en carton. Chaque boîte peut contenir jusqu'à 9 flacons. L'emballage extérieur final contient un nombre variable de flacons en fonction de la dose nécessaire spécifique au patient.

Casgevy est expédié de l'établissement de fabrication à l'établissement de stockage du centre de traitement dans un conteneur d'expédition pour cryoconservation. Le conteneur pour cryoconservation peut contenir plusieurs boîtes, qui peuvent contenir plusieurs flacons, tous destinés à un seul patient.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Ne pas échantillonner, altérer ou irradier le médicament. L'irradiation pourrait entraîner l'inactivation du produit.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Casgevy doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Réception et stockage de Casgevy

- Casgevy est expédié au centre de traitement à l'état congelé dans la phase vapeur de l'azote liquide.
- Vérifier les identifiants du patient figurant sur la ou les étiquette(s) du produit et sur la fiche d'information sur le lot (FIL).
- Conserver le médicament dans la phase vapeur de l'azote liquide à $\leq -135\text{ °C}$ jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration.

Préparation avant l'administration

Préparation de la perfusion

- Coordonner l'heure de décongélation et l'heure de perfusion de Casgevy. Vérifier préalablement l'heure de la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation de façon à ce que le médicament soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt, car Casgevy doit être administré dans les 20 minutes suivant la décongélation du flacon. Décongeler et administrer le contenu d'un flacon à la fois.
- Avant la décongélation, vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur le ou les flacon(s) de Casgevy. Ne pas sortir les flacons du conteneur pour cryoconservation si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient devant être traité.
- Une dose de Casgevy peut être contenue dans un ou plusieurs flacon(s) spécifique(s) au patient cryoconservé(s). Compter tous les flacons et vérifier pour chaque flacon que la date de péremption n'est pas dépassée à l'aide de la fiche d'information sur le lot (FIL) jointe.

- Avant la décongélation, examiner le ou les (s) pour vérifier l'absence de fissures ou de craquelures. Si un flacon est endommagé, ne pas administrer le contenu.
- Rassembler le matériel nécessaire pour décongeler et prélever le produit à partir du ou des flacon(s). À l'exception du bain-marie, ce matériel est à usage unique. Rassembler le matériel en quantité suffisante pour chaque flacon à administrer :
 - Bain-marie
 - Tampons imprégnés d'alcool
 - Adaptateur pour flacon (pour permettre une extraction sans aiguille)
 - Filtre en acier inoxydable de 18 microns
 - Seringue de 30 mL à embout Luer Lock
 - Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (NaCl à 0,9 %, volume de 5 à 10 mL nécessaire pour chaque flacon).
 - Seringue de 10 mL à embout Luer Lock pour le rinçage avec la solution injectable de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL).

Décongélation des flacons de Casgevy

- Si la dose consiste en plusieurs flacons, décongeler et administrer un flacon à la fois. Pendant la décongélation d'un flacon, les autres flacons doivent rester dans le conteneur pour cryoconservation à $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Décongeler chaque flacon à 37°C au bain-marie. S'assurer que la température du bain-marie ne dépasse pas 40°C .
- Décongeler chaque flacon en le tenant par le col et en l'agitant doucement dans les sens horaire et antihoraire. Ce processus peut prendre 10 à 15 minutes.
- Ne pas laisser le flacon sans surveillance pendant la décongélation.
- La décongélation est terminée lorsque les cristaux de glace ne sont plus visibles dans le flacon.
- Une fois le flacon décongelé, le retirer immédiatement du bain-marie.
- Le produit décongelé doit se présenter comme une dispersion cellulaire translucide, exempte de particules étrangères.
- Administrer le médicament dans les 20 minutes suivant la décongélation.
- Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

Administration de Casgevy

Casgevy est destiné à un usage autologue uniquement. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur le ou les flacon(s) de Casgevy. Ne pas administrer Casgevy si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient devant être traité.

La dose d'un patient peut consister en plusieurs flacons. Tous les flacons doivent être administrés. Tout le contenu de chaque flacon fourni doit être perfusé. Si plusieurs flacons sont fournis, administrer chaque flacon en totalité avant de procéder à la décongélation et à l'administration du flacon suivant.

Fixation de l'adaptateur pour flacon et du filtre

- Retirer la languette détachable du bouchon du flacon ; nettoyer le septum avec un tampon imprégné d'alcool.
- Retirer le capuchon du perforateur de l'adaptateur.
- Avec le pouce et l'index de chaque main, pousser l'adaptateur dans le septum du flacon en exerçant une pression égale jusqu'à ce qu'un seul bruit sec soit entendu.
- Tirer l'adaptateur vers le haut jusqu'à ce qu'il soit verrouillé en place.
- Fixer le filtre sur l'adaptateur pour flacon.

Prélèvement de Casgevy à partir du flacon

- Fixer une seringue de 30 mL vide au filtre.
- Prélever la totalité du produit contenu dans le flacon.
- Détacher la seringue remplie de produit du filtre et la mettre de côté.
- Prélever 5 à 10 mL de solution injectable de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL) dans la seringue de 10 mL vide.
- Fixer la seringue remplie de solution de NaCl à 0,9 % au filtre.
- Injecter la solution de NaCl à 0,9 % dans le flacon de Casgevy et détacher la seringue vide du filtre. Éliminer la seringue vide.
- Fixer la seringue remplie de produit au filtre.
- Prélever le contenu du flacon dans la seringue de produit, puis détacher la seringue du filtre.
- L'étiquette en option portant les identifiants du produit/patient peut être détachée de la fiche d'information sur le lot (FIL) et apposée sur la seringue.

Administration de Casgevy via un cathéter veineux central

- Casgevy doit être administré dans les 20 minutes suivant la décongélation du produit.
- Effectuer un double contrôle au chevet du patient pour vérifier et confirmer l'identité du patient au regard de ses identifiants avant l'administration de chaque flacon.
- Casgevy est administré en bolus intraveineux (injection intraveineuse rapide).
- Le volume total de Casgevy administré en une heure ne doit pas dépasser 2,6 mL/kg.
- Ne pas utiliser de filtre en ligne pour la perfusion de Casgevy.
- Après l'administration de chaque flacon de Casgevy, rincer la ligne principale avec la solution injectable de NaCl à 0,9 %.

Répéter les étapes ci-dessus pour chacun des autres flacons.

Après l'administration de Casgevy

- Contrôler les signes vitaux toutes les 30 minutes à partir de l'administration du premier flacon de Casgevy et pendant deux heures après l'administration du dernier flacon.
- Les procédures habituelles de prise en charge des patients après une greffe de CSH doivent être suivies après la perfusion de Casgevy.
- Irradier tout produit sanguin nécessaire dans les 3 mois suivant la perfusion de Casgevy.
- Les patients ne devront pas faire de don de sang, d'organes, de tissus ni de cellules à des fins de greffe dans l'avenir.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Casgevy doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Casgevy (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1787/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09 février 2024

Date du dernier renouvellement : 12 février 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Roslin Cell Therapies Limited.
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Édimbourg EH16 4UX
Royaume-Uni

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

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Pays-Bas

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant l'utilisation de Casgevy (exagamglogène autotemcel) dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format du programme éducatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Casgevy est commercialisé, tous les professionnels de santé et patients/aidants susceptibles de prescrire ou de recevoir Casgevy ou de surveiller l'administration de Casgevy ont accès à/reçoivent l'un des deux types de matériels éducatifs suivants destinés à souligner les risques importants identifiés et potentiels de Casgevy. Ces documents seront traduits dans la langue locale afin de garantir la compréhension par les médecins et les patients/aidants des mesures de réduction du risque proposées.

• Le matériel éducatif destiné aux médecins comprend

- le guide destiné aux professionnels de santé ;
- le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- le guide destiné aux patients et aidants ;
- la carte patient.

• Le dossier d'information destiné aux patients comprend

- le guide destiné aux patients et aidants ;
- la carte patient;
- la notice.

• Le guide destiné aux professionnels de santé comportera les éléments clés suivants :

- Le médecin doit avertir les patients traités par Casgevy qu'il existe un risque important identifié de retard de prise de greffe des plaquettes et des risques importants potentiels d'échec de prise de greffe des neutrophiles et de cancérogenèse liée à l'édition génomique et les informer des mesures permettant de réduire ces risques.

Lorsqu'il présente Casgevy en tant qu'option de traitement et avant qu'une décision thérapeutique ne soit prise, le médecin doit expliquer le rapport bénéfice/risque de Casgevy, incluant ce qui suit :

- Retard de prise de greffe des plaquettes
 - Le taux de plaquettes doit être surveillé et géré conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle. La

réalisation sans délai d'un hémogramme et d'autres examens appropriés doit être envisagée lors de toute apparition de symptômes cliniques évocateurs de saignements.

- Les patients doivent être informés du risque de retard de prise de greffe des plaquettes, des signes et symptômes pouvant indiquer un saignement à connaître et de la nécessité de consulter un médecin s'ils présentent tout signe ou symptôme évocateur d'un saignement.
 - Échec de prise de greffe des neutrophiles
 - Le taux de polynucléaires neutrophiles doit être surveillé et les infections doivent être traitées conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle. En cas d'échec de prise de greffe des neutrophiles, les patients doivent recevoir une perfusion des cellules CD34⁺ de secours non modifiées.
 - Les patients doivent être informés qu'en cas d'échec de prise de greffe des neutrophiles après le traitement par Casgevy, ils auraient besoin d'une transfusion des cellules CD34⁺ de secours et n'obtiendraient pas le bénéfice du traitement par Casgevy, et seraient malgré tout exposés aux risques possibles à long terme.
 - Cancérogenèse liée à l'édition génomique
 - La cancérogenèse liée à l'édition génomique est un risque théorique. Après le traitement par Casgevy, un bilan annuel (incluant un hémogramme) doit être réalisé conformément aux recommandations habituelles et à la pratique médicale locale habituelle. En cas de prélèvements d'échantillons de sang et de moelle osseuse en vue de diagnostiquer une hémopathie maligne, les professionnels de santé doivent prélever des échantillons supplémentaires destinés à des analyses par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché visant à évaluer la relation entre le cancer et le traitement par CASGEVY, si un cancer est confirmé.
 - Les patients doivent être informés du risque théorique de cancérogenèse liée à l'édition génomique et de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition des signes ou symptômes évocateurs d'un syndrome myélodysplasique, d'une leucémie ou d'un lymphome.
 - Le médecin doit remettre la carte patient aux patients et le guide destiné aux patients et aidants aux patients/aidants.
 - Les informations concernant les effets à long terme sont limitées. Par conséquent, les patients doivent être incités à participer à l'étude de registre à long terme visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme chez les patients ayant reçu Casgevy pour le traitement de la TDT ou de la drépanocytose. Le médecin doit rappeler aux patients l'importance de participer à l'étude de registre de 15 ans suivant les effets à long terme et leur donner des informations sur les moyens d'obtenir des informations supplémentaires.
- La **carte patient** comportera les éléments clés suivants :
 - Mention indiquant que cette carte est destinée à informer les professionnels de santé que le patient a reçu une perfusion de Casgevy.
 - Mention indiquant que le patient doit montrer cette carte au médecin ou à l'infirmier/ère lors de chaque rendez-vous.
 - Rappel au patient de veiller à ce que les analyses de sang demandées par le médecin soient effectuées.
 - Mention indiquant que le patient doit consulter un médecin en cas de signes évocateurs d'un taux faible de plaquettes ou de globules blancs : maux de tête intenses, ecchymoses

inhabituelles, saignement prolongé ou saignements en l'absence de blessures (tels que saignements de nez, des gencives, présence de sang dans les urines, les selles, les vomissements ou les expectorations), fièvre, frissons ou infections.

- Mention indiquant que les cancers du sang sont un risque théorique et que le patient doit consulter un médecin en cas d'apparition de tout signe évocateur d'un cancer du sang : fatigue, fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée, infections fréquentes, essoufflement ou gonflement des ganglions lymphatiques.

- **Le guide destiné aux patients et aidants** comportera les éléments clés suivants :

Il est expliqué dans le guide l'importance de parfaitement comprendre le rapport bénéfice/risque du traitement par Casgevy et il est indiqué que les informations concernant les effets à long terme sont limitées.

Par conséquent, avant que la décision d'instaurer le traitement ne soit prise, le médecin doit parler avec le patient/aidant de ce qui suit :

- Informations sur les moyens de détecter et de réduire le risque important identifié de retard de prise de greffe des plaquettes et le risque important potentiel d'échec de prise de greffe des neutrophiles, incluant la nécessité d'une surveillance des taux de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles à l'aide d'analyses de sang effectuées à intervalles réguliers jusqu'à ce que les taux soient revenus à des valeurs sûres.
- Explication qu'il existe un risque théorique de cancérogenèse liée à l'édition génomique et informations sur la nécessité d'un bilan annuel.
- Explication qu'en cas d'échec de prise de greffe des neutrophiles après le traitement par Casgevy, une perfusion des cellules de secours non modifiées sera administrée et que le/la patient(e) n'obtiendra pas le bénéfice du traitement par Casgevy, tout en étant malgré tout exposé aux risques possibles à long terme.
- Recommandation de consulter un médecin en cas d'apparition de signes évocateurs d'un taux faible de plaquettes : maux de tête intense, ecchymoses inhabituelles, saignement prolongé ou saignements en l'absence de blessures (tels que saignements de nez, des gencives, présence de sang dans les urines, les selles, les vomissements ou les expectorations).
- Recommandation de consulter un médecin en cas d'apparition de signes évocateurs d'un taux faible de globules blancs : fièvre, frissons ou infections.
- Les cancers du sang étant un risque théorique, recommandation de consulter un médecin en cas d'apparition de signes évocateurs d'un cancer du sang tels que fatigue, fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée, infections fréquentes, essoufflement ou gonflement des ganglions lymphatiques.
- Le patient recevra une carte patient qu'il devra montrer au médecin ou à l'infirmier/ère lors de chaque rendez-vous.
- Explication du fait que les informations sur les effets à long terme de Casgevy sont limitées et de l'importance de participer à l'étude de registre de suivi à long terme de 15 ans.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Afin de caractériser de façon plus approfondie la sécurité et l'efficacité à long terme de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude fondée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en	31 décembre 2043

soumettre les résultats.	
--------------------------	--

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 111, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions.	31 août 2026
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 121, une étude de phases I/II/III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère.	31 août 2026
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 151, une étude de phase III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 2 à 11 ans.	31 décembre 2027
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats intermédiaires de l'étude 161, une étude de phase IIIb visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de TDT ou de drépanocytose sévère.	31 décembre 2027
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats finaux de l'étude 171, une étude de phase III visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une dose unique d'exagamglogène autotemcel chez des patients atteints de drépanocytose sévère porteurs du génotype β^S/β^S .	30 juin 2032
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude fondée sur les données d'un registre, conformément à un protocole approuvé, et en soumettre les résultats intermédiaires.	Rapport intermédiaire : 31 décembre 2027 Rapports de l'état d'avancement : avec renouvellement

Description	Date
	annuel
Afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel chez les patients atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT) ou de drépanocytose sévère âgés de 12 ans et plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats intermédiaires de l'étude 131, une étude de suivi à long terme en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'exagamglogène autotemcel pendant 15 ans chez des patients atteints de TDT ou de drépanocytose sévère ayant été traités par l'exagamglogène autotemcel dans les études cliniques antérieures.	Rapports intermédiaires : 31 août 2026 et 31 août 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Casgevy 4 – 13×10^6 cellules/mL dispersion pour perfusion
exagamglogène autotemcel (cellules CD34⁺)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Cellules CD34⁺ autologues modifiées au niveau de la région activatrice spécifique de la lignée érythroïde du gène *BCL11A*. Chaque flacon contient 4 – 13×10^6 cellules/mL.
Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Cryostor CS5 (contient du diméthylsulfoxyde et du dextran 40). Voir la notice pour des informations supplémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion

1,5 à 20 mL par flacon

Voir la fiche d'information du lot pour le nombre de flacons et le nombre de cellules CD34⁺ par flacon pour ce patient.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse stricte.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les flacons dans la boîte à une température $\leq -135^{\circ}\text{C}$ jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Ne pas recongeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1787/001

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiants du patient :
Prénom :
Nom de famille :
Date de naissance du patient :
ID CI :
Lot :
ID NID 1 :
ID NID 2 :
ID NID 3 :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Casgevy 4 – 13×10^6 cellules/mL dispersion pour perfusion
exagamglogène autotemcel (cellules CD34⁺)
Voie intraveineuse stricte

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Identifiant du patient :
Prénom :
Nom de famille :
Date de naissance du patient :
ID CI :
Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 à 20 mL par flacon
Voir la fiche d'information du lot pour le nombre de flacons et le nombre de cellules CD34⁺ par flacon pour ce patient.

6. AUTRE

Pour usage autologue uniquement.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA FICHE D'INFORMATIONS SUR LE LOT (FIL)
INCLUDE AVEC CHAQUE ENVOI POUR UN PATIENT**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion
exagamglogène autotemcel (cellules CD34⁺)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Cellules CD34⁺ autologues modifiées au niveau de la région activatrice spécifique de la lignée érythroïde du gène *BCL11A*.

Chaque flacon contient 4 – 13 × 10⁶ cellules/mL.

Ce médicament contient des cellules d'origine humaine.

3. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ ET DOSE DU MÉDICAMENT

Informations sur le(s) lot(s) livrés(s) :

Numéro du lot	ID CI	SEC	NID (Noter tous les prélèvements)	Nombre de flacons	Volume total (mL)	Concentration de cellules CD34 ⁺ dans le produit (× 10 ⁶ cellules/mL)	Nombre total de cellules CD34 ⁺ (× 10 ⁶)

	Nombre de flacons pour la dose	Dose (× 10 ⁶ cellules CD34 ⁺ /kg)
Total		

Étiquette(s) de la/des seringue(s) incluse(s) dans cette boîte : [une étiquette de seringue imprimée pour chaque flacon]

ID du patient :
Prénom :
Nom de famille :
DDN du patient :
ID CI :
Lot :

4. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse stricte.

5. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Enregistrez ce document et ayez-le à portée de main lors de la préparation de l'administration de Casgevy.

Pour usage autologue uniquement.

6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les flacons dans la boîte à une température $\leq -135^{\circ}\text{C}$ jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration. Si la dose consiste en plusieurs flacons, décongeler et administrer un flacon à la fois. Ne pas recongeler après décongélation.

7. DATE DE PÉREMPTION ET AUTRES INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU LOT

EXP

8. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les médicaments non utilisés ou les déchets doivent être éliminés conformément aux recommandations locales en matière de traitement des déchets de matériel d'origine humaine.

9. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

SEC :

Identifiant du patient :

Prénom :

Nom de famille :

Date de naissance du patient :

ID CI :

ID NID :

10. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

11. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1787/001

B. NOTICE

Notice : Information du patient ou de l'aidant

Casgevy 4 à 13×10^6 cellules/mL dispersion pour perfusion exagamglogène autotemcel (cellules CD34⁺)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Casgevy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Casgevy
3. Comment Casgevy est-il fabriqué et administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Casgevy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Casgevy et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Casgevy

Casgevy est un médicament de thérapie génique qui contient la substance active exagamglogène autotemcel.

Casgevy est fabriqué spécifiquement pour vous à partir de vos propres cellules souches sanguines. Les cellules souches sanguines sont des cellules qui peuvent se transformer en d'autres types de cellules sanguines, globules rouges, globules blancs et plaquettes. Ces cellules sont prélevées à partir de votre sang, puis sont génétiquement modifiées et vous sont ensuite réinjectées à l'hôpital sous forme de greffe.

Dans quels cas Casgevy est-il utilisé

Casgevy est utilisé pour traiter :

- **Les patients âgés de 12 ans et plus atteints de bêta-thalassémie** qui ont besoin de transfusions sanguines régulières (bêta-thalassémie dépendante des transfusions, TDT). Chez les patients atteints de TDT, l'organisme ne produit pas suffisamment d'hémoglobine, une protéine présente dans le sang qui transporte l'oxygène dans tout le corps, en raison d'une anomalie génétique. Cela entraîne une anémie et les patients ont besoin de transfusions sanguines régulières.
- **Les patients âgés de 12 ans et plus atteints de drépanocytose** qui présentent des crises douloureuses fréquentes (appelées crises vaso-occlusives ou CVO). Les patients atteints de drépanocytose ont un type d'hémoglobine (HbS, S étant l'abréviation du mot anglais « sickle » qui signifie « faucille ») différent de celui des autres personnes en raison d'une anomalie génétique. La présence d'HbS entraîne la production de globules rouges anormaux en forme de faucille qui s'agrègent et ne peuvent pas circuler librement dans les vaisseaux sanguins. Cela entraîne une obstruction des vaisseaux sanguins, ce qui provoque des crises vaso-occlusives.

Comment agit Casgevy

Casgevy agit en augmentant la synthèse d'un type spécial d'hémoglobine appelée hémoglobine F (hémoglobine fœtale, ou HbF). L'augmentation de l'HbF améliore la synthèse et la fonction des globules rouges. De ce fait, les patients atteints de TDT peuvent ne plus avoir besoin de transfusions sanguines et les patients atteints de drépanocytose peuvent ne plus présenter de crises vaso-occlusives.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Casgevy

Vous ne devez jamais recevoir Casgevy :

- **si vous êtes allergique à l'exagamglogène autotemcel** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- **si vous êtes allergique à l'un des composants** des médicaments que vous recevrez pour vous préparer au traitement par Casgevy (voir rubrique 3).

Si l'un de ces cas vous concerne ou en cas de doute, **informez immédiatement votre médecin**. Vous ne recevrez pas le traitement si vous êtes allergique à l'un des composants de ces médicaments.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Casgevy.

Avant le traitement par Casgevy

- Vous recevrez **deux autres types de médicaments** avant de recevoir Casgevy. Pour plus d'informations sur ces médicaments, voir la rubrique 3.
 - Un ou plusieurs **médicament(s) pour la mobilisation** provoquant le déplacement des cellules souches sanguines de la moelle osseuse vers la circulation sanguine, afin qu'elles puissent être prélevées pour la fabrication de Casgevy. Cette étape durera deux à six jours.
 - Un **médicament pour le conditionnement**, qui sera administré peu de temps avant la perfusion de Casgevy. Cela permettra de libérer de l'espace dans la moelle osseuse pour permettre aux nouvelles cellules sanguines de se développer après le traitement par Casgevy.
- Le médecin vous expliquera quel est **l'effet possible sur la fertilité du médicament utilisé pour le conditionnement**. Voir « *Fertilité chez les hommes et les femmes* » ci-dessous.
- Chez les patients atteints de drépanocytose, il peut être plus difficile que chez les patients atteints de TDT d'obtenir le déplacement des cellules souches sanguines à partir de la moelle osseuse et donc de prélever les cellules. Le nombre de cycles de mobilisation et de prélèvement nécessaires peut donc être plus élevé chez les patients atteints de drépanocytose que chez les patients atteints de TDT.

Après le traitement par Casgevy

- Vous aurez temporairement des taux plus faibles de cellules sanguines, jusqu'à ce que les cellules contenues dans Casgevy s'implantent dans votre moelle osseuse. Cela comprend :
 - Un taux faible de plaquettes (les cellules qui contribuent à la coagulation du sang). Cela peut entraîner des saignements.
Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants de taux faible de plaquettes : maux de tête intenses, ecchymoses inhabituelles, saignements prolongés ou saignements en l'absence de blessure tels que saignements de nez, saignement des gencives, présence de sang dans les urines, les selles, les vomissures ou les expectorations.
 - Un taux faible de neutrophiles (un type de globules blancs qui combattent les infections). Cela peut entraîner une sensibilité accrue aux infections.
Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes suivants de taux faible de globules blancs : fièvre, frissons ou autres signes d'infections tels que mal de gorge, toux ou essoufflement, douleur ou sensation de brûlure en urinant ou besoin fréquent d'uriner ou diarrhée.

- Votre médecin surveillera vos taux de cellules sanguines et vous prescrira un traitement si nécessaire. Il vous dira quand vos taux de plaquettes et de neutrophiles seront revenus à des valeurs sûres.
- Le médecin surveillera vos taux de cellules sanguines et votre état de santé général afin d'aider les chercheurs à comprendre les effets à long terme de Casgevy.
- Chez certains patients, le taux d'hémoglobine peut être inférieur aux valeurs normales attendues pour leur âge et leur sexe.
- Il existe un risque théorique de cancers du sang (syndrome myélodysplasique, leucémie ou lymphome) après le traitement par Casgevy, bien qu'il n'ait pas été observé de cas dans les études menées avec Casgevy. Votre médecin demandera un bilan de contrôle au moins une fois par an pendant 15 ans afin que des signes de cancer du sang puissent être détectés.
- Les composants diméthylsulfoxyde (DMSO), dextran 40 et Cas9 contenus dans Casgevy peuvent provoquer des réactions allergiques graves. Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera afin de détecter des signes et symptômes de réaction allergique pendant et après la perfusion de Casgevy. Voir également « Casgevy contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO) » à la rubrique 2.
- Casgevy est soumis à des tests destinés à rechercher la présence d'agents infectieux, mais il subsiste un faible risque d'infection. Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera afin de détecter des signes et symptômes d'infection et un traitement approprié vous sera prescrit le cas échéant.
- Après le traitement par Casgevy, **vous ne devrez jamais faire de don** de sang, d'organes, de tissus ou de cellules.
- Casgevy est fabriqué à partir de vos propres cellules sanguines et n'est administré qu'à vous-même. Les informations sur les médicaments à base de cellules doivent être conservées pendant 30 ans à l'hôpital où le traitement est administré. Les informations conservées comporteront votre nom, le nom du produit et le numéro du ou des lot(s) de Casgevy que vous avez reçu(s).

Si le traitement par Casgevy ne peut pas être administré ou échoue

Si Casgevy ne peut pas être administré après le traitement de conditionnement, ou si les cellules souches sanguines modifiées ne s'implantent pas, le médecin pourra décider de vous injecter dans une veine vos propres cellules (cellules souches sanguines non modifiées dites cellules de secours) ayant été prélevées et conservées avant le début du traitement (voir rubrique 3). Si vous recevez les cellules de secours, vous ne tirerez aucun bénéfice du traitement et vous aurez toujours besoin d'un traitement de la TDT ou de la drépanocytose.

Enfants âgés de moins de 12 ans

Casgevy ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 12 ans. On ne sait pas si le médicament est sûr et efficace chez ces enfants.

Autres médicaments et Casgevy

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous ne devez pas prendre de médicaments destinés à éliminer le fer de votre organisme

(chélateurs du fer tels que déféroxamine, déféripnone et/ou déférasirox) pendant au moins sept jours avant le début du traitement de conditionnement. Votre médecin vous dira si et quand vous pouvez commencer à prendre ces médicaments après le traitement par Casgevy.

Vous ne devez pas prendre de médicaments pour le traitement de la drépanocytose (tels qu'hydroxyurée/hydroxycarbamide, crizanlizumab ou voxelotor) pendant au moins huit semaines avant le début des traitements de mobilisation et de conditionnement. Votre médecin vous dira si et quand vous devez commencer à prendre ces médicaments après le traitement par Casgevy.

Les vaccins appelés « vaccins vivants » ne doivent pas être administrés pendant les six semaines précédant l'administration du médicament de conditionnement utilisé pour vous préparer au traitement par Casgevy, ni après le traitement par Casgevy, pendant la reconstitution de votre système immunitaire (le système de défense de l'organisme). Si vous devez recevoir une **vaccination**, parlez-en à votre médecin.

Grossesse

Ce traitement ne doit pas être administré pendant la grossesse en raison des effets possibles du médicament utilisé pour le conditionnement. Les effets de Casgevy chez la femme enceinte ne sont pas connus. Vous devez parler avec votre médecin de la possibilité de grossesse après le traitement par Casgevy.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte après le traitement par Casgevy, **informez immédiatement votre médecin**.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, **un test de grossesse sera réalisé** avant le début des traitements de mobilisation et de conditionnement afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte.

Contraception chez les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer ou un homme apte à concevoir, **vous devrez utiliser une contraception efficace** à partir du début du traitement de mobilisation et **pendant au moins 6 mois** après l'administration de Casgevy. Vous devez parler avec votre médecin des méthodes contraceptives appropriées.

Allaitement

L'allaitement doit être interrompu pendant le conditionnement en raison des effets possibles du médicament utilisé pour le conditionnement. On ne sait pas si les composants de Casgevy peuvent passer dans le lait maternel. Votre médecin parlera avec vous du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant par rapport aux risques possibles du traitement.

Fertilité chez les hommes et les femmes

Il est possible que les femmes ne puissent plus être enceintes et que les hommes ne puissent plus concevoir après avoir reçu le médicament utilisé pour le conditionnement. **Vous devez parler de vos options avec votre médecin avant le traitement**. Elles peuvent comprendre la conservation de matériel biologique (par exemple ovules, sperme) en vue d'une utilisation ultérieure.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement avant le traitement par Casgevy peuvent provoquer des sensations vertigineuses et une fatigue. Si vous présentez des sensations vertigineuses, une fatigue ou une sensation de mal-être, vous ne devez pas conduire, utiliser des machines ou effectuer des activités nécessitant de la vigilance.

Casgevy contient du sodium et du diméthylsulfoxyde (DMSO)

Ce médicament contient environ 5,3 à 70 mg de sodium (composant principal du sel de table) par flacon. Cela équivaut à 0,3 % à 4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Le nombre total de flacons composant une dose varie en fonction du patient.

Ce médicament contient environ 50 mg de DMSO par mL. Voir « Avertissements et précautions » à la rubrique 2.

3. Comment Casgevy est-il fabriqué et administré

Casgevy est administré une seule fois.

Casgevy ne peut être administré que dans un centre de traitement qualifié (hôpital spécialisé) par un médecin expérimenté dans les greffes de cellules souches et dans le traitement des patients présentant des affections hématologiques telles que la TDT et la drépanocytose.

ÉTAPE 1 : Avant le traitement par Casgevy, vous recevrez un **médicament pour la mobilisation**. Ce médicament provoque le déplacement des cellules souches sanguines de la moelle osseuse jusque dans la circulation sanguine. Les cellules sont ensuite prélevées dans un appareil qui sépare les différents composants du sang (cette technique est appelée *aphérèse*). Cette étape pourra être effectuée en totalité plus d'une fois. La durée de chaque étape de prélèvement est d'environ une semaine.

Des « **cellules de secours** » sont également prélevées et conservées à l'hôpital. Ce sont vos cellules souches sanguines actuelles et elles seront conservées sans être modifiées, pour le cas où un problème surviendrait au cours du traitement. Voir « *Si le traitement par Casgevy ne peut pas être administré ou échoue* » à la rubrique 2 ci-dessus.

ÉTAPE 2 : Vos cellules souches sanguines seront envoyées à l'établissement de fabrication où elles seront **utilisées pour la fabrication de Casgevy**. Le délai entre le prélèvement de vos cellules pour la fabrication et les tests de Casgevy et l'envoi du médicament à votre médecin peut aller jusqu'à 6 mois.

ÉTAPE 3 : Peu de temps avant votre greffe de cellules souches, vous recevrez un **médicament pour le conditionnement** administré à l'hôpital. Cette étape dure environ deux à six jours et vous préparera au traitement en éliminant les cellules de la moelle osseuse, afin qu'elles puissent être remplacées par les cellules modifiées contenues dans Casgevy. Après que vous aurez reçu ce médicament, les taux de cellules sanguines diminueront à des niveaux très faibles (voir rubrique 4). Vous resterez à l'hôpital jusqu'à la perfusion de Casgevy et après la perfusion.

ÉTAPE 4 : Le contenu d'un ou plusieurs flacon(s) de Casgevy sera administré par injection dans une veine via un cathéter veineux central. Un cathéter veineux central est un tube fin et souple qui est inséré par un médecin ou un(e) infirmier/ère dans une grosse veine pour permettre un accès à la circulation sanguine. Les risques associés aux cathéters sont des infections et la formation de caillots sanguins. Le médecin et les infirmiers/ères vous surveilleront afin de détecter d'éventuelles complications liées au cathéter veineux central. La durée nécessaire pour effectuer toutes les injections peut être de quelques heures. Après avoir reçu Casgevy, vous resterez à l'hôpital de façon à ce que votre équipe soignante puisse surveiller étroitement votre rétablissement. Cela peut prendre environ deux mois, mais la durée est variable. Un médecin déterminera quand vous pourrez sortir de l'hôpital.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous devez parler avec votre médecin ou infirmier/ère des effets indésirables éventuels.

Certains effets indésirables sont liés aux médicaments utilisés pour la mobilisation et le conditionnement. Vous devez également lire la notice de ces médicaments.

Les effets indésirables graves ci-dessous peuvent survenir dans les quelques jours ou semaines suivant le traitement, mais également apparaître beaucoup plus tard.

- Douleur dans la région supérieure droite de l'abdomen sous les côtes, jaunissement du blanc des yeux ou de la peau, prise de poids rapide, gonflement des bras, des jambes et de l'abdomen et difficultés respiratoires.

Ils peuvent être des signes d'une maladie hépatique grave appelée maladie veino-occlusive.

- Maux de tête intenses, ecchymoses inhabituelles, saignements prolongés ou saignements en l'absence de blessure tels que saignements de nez, des gencives, présence de sang dans les urines, les selles, les vomissures ou les expectorations.
Ils peuvent être des signes de thrombopénie, un taux faible de plaquettes, ce qui peut diminuer la capacité du sang à coaguler et entraîner des saignements.
- Fièvres, frissons ou infections.
Ils peuvent être des signes de neutropénie, un taux faible des globules blancs appelés neutrophiles qui combattent les infections.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables liés au médicament utilisé pour la mobilisation et au prélèvement des cellules

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- envie de vomir (nausées) ;
- ou vomissements ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales ;
- douleurs musculaires ou osseuses.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- affection pulmonaire survenant chez les patients atteints de drépanocytose qui provoque des symptômes tels que douleur subite dans la poitrine, fièvre, difficultés respiratoires, avec la présence de liquide dans les poumons montrée par la radiographie pulmonaire (syndrome thoracique aigu) ;
- crise douloureuse drépanocytaire ;
- fièvre ;
- taux élevé de globules blancs (leucocytose) ;
- diarrhée ;
- douleur buccale et mal de gorge ;
- sensation d'engourdissement autour de la bouche ;
- douleurs articulaires ;
- douleur généralisée ;
- fatigue ;
- taux faible de potassium (hypokaliémie) ;
- taux faible de magnésium (hypomagnésémie) ;
- taux élevé de phosphate (hyperphosphatémie).

Autres effets indésirables liés au médicament utilisé pour le conditionnement

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- taux faible de neutrophiles (un type de globules blancs) accompagné de fièvre (neutropénie fébrile) ;
- taux faible de globules rouges (anémie) ;
- taux faible de lymphocytes, un type de globules blancs (lymphopénie) ;
- taux faible de globules blancs (leucopénie) ;
- taux faible de potassium (hypokaliémie) ;
- taux élevé de phosphate (hyperphosphatémie) ;
- taux faible de magnésium (hypomagnésémie) ;
- taux faible de phosphate (hypophosphatémie) ;
- rétention hydrique ;
- maux de tête ;
- fièvre ;

- fatigue ;
- saignements de nez ;
- envie de vomir (nausées) ;
- vomissements ;
- douleurs abdominales ;
- inflammation de la muqueuse de l'estomac ;
- constipation ;
- diarrhée ;
- douleur buccale et mal de gorge ;
- inflammation des muqueuses, par exemple des gencives (mucite) ;
- diminution de l'appétit ;
- perte de poids ;
- douleurs musculaires ou osseuses ;
- sécheresse cutanée ;
- desquamation ;
- modification de la couleur de la peau et des ongles ;
- petites taches de sang sous la peau ;
- éruption cutanée ;
- chute de cheveux (alopécie) ;
- taux élevé de bilirubine, un produit de dégradation des globules rouges, ce qui peut provoquer une coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (hyperbilirubinémie) ;
- augmentation du taux d'une enzyme hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase).

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- ensemble de symptômes ressemblant à ceux de la pneumonie tels que fièvre, frissons, toux et difficultés respiratoires survenant sans signe d'infection pulmonaire (syndrome de pneumonie idiopathique) ;
- incapacité des poumons à oxygéner le sang (insuffisance respiratoire) ;
- difficultés respiratoires ;
- infection du sang (sepsis) ;
- infection du sang causée par la bactérie *Klebsiella* (sepsis à *Klebsiella*) ;
- infection pulmonaire (pneumonie) ;
- infection de la bouche causée par un champignon (candidose buccale) ;
- infection des follicules pileux (folliculite) ;
- augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) ;
- augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques (augmentations de l'aspartate aminotransférase et de la gamma-glutamyltransférase) ;
- pression artérielle faible (hypotension) ;
- taux faible d'oxygène dans le sang (hypoxie) ;
- augmentation du volume du foie ;
- augmentation du volume de la rate ;
- atteinte des nerfs des bras et/ou des jambes provoquant une douleur ou un engourdissement, des sensations de picotements et fourmillements (neuropathie périphérique) ;
- douleur neuropathique ;
- altérations du goût ;
- vision trouble ;
- sécheresse oculaire ;
- bouffées congestives ;
- toux ;
- digestion difficile ;
- affection dans laquelle les acides gastriques remontent dans l'œsophage (reflux gastro-œsophagien) ;

- saignement des gencives (saignement gingival) ;
- mal de gorge ;
- difficultés pour avaler ;
- inflammation du côlon provoquant des douleurs et une diarrhée (colite) ;
- inflammation de l'œsophage (œsophagite) ;
- présence de sang dans les vomissures ;
- saignements rectaux ;
- inflammation de l'estomac et de l'intestin ;
- aphtes buccaux ;
- douleur généralisée ;
- douleur en urinant ;
- présence de sang dans les urines ;
- absence de règles ;
- saignements entre les règles ;
- règles irrégulières ;
- douleur vulvaire et vaginale ;
- ménopause précoce ;
- prise de poids ;
- ecchymoses ;
- démangeaisons ;
- rougeur de la peau ;
- fissures cutanées ou éraflures ;
- taux faibles de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie) ;
- taux faible de réticulocytes, un type de globules rouges immatures (réticulocytopenie) ;
- saignement dans la région du cerveau qui contrôle l'équilibre et la coordination (hémorragie cérébelleuse) ;
- accumulation anormale du liquide dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière (hydrocéphalie) ;
- taux faible d'albumine, une protéine sanguine (hypoalbuminémie) ;
- taux faible de calcium (hypocalcémie) ;
- douleurs articulaires ;
- allongement du temps de coagulation du sang ;
- taux élevé d'un marqueur de l'inflammation (taux élevé de protéine C réactive) ;
- allongement du délai nécessaire pour que les cellules greffées commencent à se développer et à produire des cellules sanguines normales (retard de prise de greffe).

Autres effets indésirables liés à Casgevy

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- affection du système immunitaire (lymphohistiocytose hémophagocytaire) dans laquelle certains types de globules blancs (histiocytes et lymphocytes) s'accumulent dans les organes, ce qui provoque une inflammation excessive et la destruction des tissus. Les symptômes peuvent être une fièvre en l'absence d'infection qui ne disparaît pas avec l'administration d'antibiotiques, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, des difficultés respiratoires, une tendance aux ecchymoses, une pression artérielle faible, une atteinte rénale et des troubles cardiaques ;
- difficultés respiratoires pouvant nécessiter de l'oxygène pour aider à respirer, parfois accompagnées de douleurs dans la poitrine, de fièvre, de frissons ou de toux (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ;
- ensemble de symptômes ressemblant à ceux de la pneumonie tels que fièvre, frissons, toux et difficultés respiratoires survenant sans signe d'infection pulmonaire (syndrome de pneumonie idiopathique) ;
- augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) ;
- taux faible de globules rouges (anémie) ;
- taux faible de globules blancs (leucopénie) ;

- taux faible de calcium (hypocalcémie) ;
- maux de tête ;
- sensations d'engourdissement, de picotements ou de fourmillements (paresthésie) ;
- saignements de nez ;
- éruption cutanée ;
- petites taches de sang sous la peau ;
- fièvre ;
- frissons ;
- allongement du délai nécessaire pour que les cellules greffées commencent à se développer et à produire des cellules sanguines normales (retard de prise de greffe) ;
- frissons et accélération du rythme cardiaque au moment de l'administration de Casgevy (réactions liées à la perfusion).

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous présentez l'un de ces effets indésirables. Si l'un des effets indésirables s'aggrave, **informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère**.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Casgevy

Ces informations sont destinées exclusivement aux médecins et infirmiers/ères.

Ce médicament devant être administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère qualifiés, ceux-ci sont responsables de la conservation appropriée du médicament avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination correcte.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur chaque flacon.

À conserver congelé ou à une température < -135 °C pendant une durée maximale de deux ans. Conserver le ou les flacon(s) dans la boîte jusqu'au moment de la décongélation. Décongeler un flacon à la fois. Ne pas décongeler avant d'être prêt à administrer la perfusion. Ne pas recongeler après la décongélation. Une fois décongelé, le médicament doit être conservé à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) et administré dans les 20 minutes.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Qu'est-ce que Casgevy

- La substance active est l'exagamglogène autotemcel. Un mL de Casgevy contient 4 à 13×10^6 cellules (cellules souches sanguines).
- Les autres composants sont une solution utilisée pour conserver les cellules congelées qui contient du diméthylsulfoxyde (DMSO), du sodium et du dextran 40. Voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Casgevy ».

Comment se présente Casgevy et contenu de l'emballage extérieur

Casgevy est une dispersion pour perfusion translucide. Casgevy est présenté en flacons contenant 1,5 mL à 20 mL de dispersion pour perfusion. Un ou plusieurs flacon(s) est/sont emballé(s) dans une boîte. Une boîte peut contenir jusqu'à 9 flacons. Le nombre de flacons est spécifique à la dose de chaque patient. Votre dose peut consister en plusieurs flacons et boîtes.

Votre nom et votre date de naissance, ainsi que des informations codées permettant de vous identifier comme étant le ou la patient(e) à traiter, sont imprimés sur une étiquette apposée sur chaque boîte et flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

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

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Pour les professionnels de santé uniquement

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Casgevy est destiné à un usage autologue uniquement. Ne pas échantillonner, altérer ou irradier le médicament. L'irradiation pourrait entraîner l'inactivation du produit.

Ce médicament contient des cellules sanguines humaines. Les professionnels de la santé qui manipulent Casgevy doivent prendre les précautions appropriées (port de gants, de vêtements de protection et de lunettes de protection) pour éviter toute transmission potentielle de maladies infectieuses.

Réception et stockage de Casgevy

- Casgevy est expédié au centre de traitement dans un conteneur d'expédition pour cryoconservation.
- Vérifier les identifiants du patient figurant sur la ou les étiquette(s) du produit et sur la fiche d'information sur le lot (FIL).
- Conserver le médicament dans la phase vapeur de l'azote liquide à ≤ -135 °C jusqu'au moment de la décongélation et de l'administration.

Préparation avant l'administration

- Coordonner l'heure de décongélation et l'heure de perfusion de Casgevy. Vérifier préalablement l'heure de la perfusion et ajuster l'heure de début de la décongélation de façon à ce que le médicament soit disponible pour la perfusion lorsque le patient est prêt, car Casgevy doit être administré dans les 20 minutes suivant la décongélation du flacon. Décongeler et administrer un flacon à la fois.
- Avant la décongélation, vérifier que l'identité du patient correspond aux identifiants du patient figurant sur le ou les flacon(s) de Casgevy. Ne pas décongeler les flacons de Casgevy si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient devant être traité.
- Une dose de Casgevy peut être contenue dans un ou plusieurs (s) spécifique(s) au patient cryoconservé(s). Compter tous les flacons et vérifier pour chaque flacon que la date de péremption n'est pas dépassée à l'aide de la fiche d'information sur le lot (FIL) jointe.
- Avant la décongélation, examiner le ou les flacon(s) pour vérifier l'absence de fissures ou de craquelures. Si un flacon est endommagé, ne pas administrer le contenu.
- Rassembler le matériel nécessaire pour décongeler et prélever le produit à partir du ou des flacon(s). À l'exception du bain-marie, ce matériel est à usage unique. Rassembler le matériel en quantité suffisante pour chaque flacon à administrer :
 - Bain-marie
 - Tampons imprégnés d'alcool
 - Adaptateur pour flacon (pour permettre une extraction sans aiguille)
 - Filtre en acier inoxydable de 18 microns
 - Seringue de 30 mL à embout Luer Lock
 - Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) (NaCl à 0,9 %, volume de 5 à 10 mL nécessaire pour chaque flacon).
 - Seringue de 10 mL à embout Luer Lock pour le rinçage avec la solution de NaCl à 0,9 %.

Décongélation des flacons de Casgevy

- Si la dose consiste en plusieurs flacons, décongeler et administrer un flacon à la fois. Pendant la décongélation d'un flacon, les autres flacons doivent rester dans le conteneur pour cryoconservation à $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Décongeler chaque flacon à 37°C au bain-marie. S'assurer que la température du bain-marie ne dépasse pas 40°C .
- Décongeler chaque flacon en le tenant par le col et en l'agitant doucement dans les sens horaire et antihoraire. Ce processus peut prendre 10 à 15 minutes. Ne pas laisser le flacon sans surveillance pendant la décongélation.
- La décongélation est terminée lorsque les cristaux de glace ne sont plus visibles dans le flacon.
- Une fois le flacon décongelé, le retirer immédiatement du bain-marie.
- Le produit décongelé doit se présenter comme une suspension cellulaire translucide exempte de particules étrangères.
- Administrer le médicament dans les 20 minutes suivant la décongélation.
- Le médicament décongelé ne doit pas être recongelé.

Administration de Casgevy

Casgevy est destiné à un usage autologue uniquement. L'identité du patient doit correspondre aux identifiants du patient figurant sur le ou les flacon(s) de Casgevy. Ne pas administrer Casgevy si les informations figurant sur l'étiquette spécifique au patient ne correspondent pas au patient devant être traité.

La dose d'un patient peut consister en plusieurs flacons. Tous les flacons doivent être administrés. Tout le contenu de chaque flacon fourni doit être perfusé. Si plusieurs flacons sont fournis, **administrer chaque flacon en totalité avant de procéder à la décongélation et à l'administration du flacon suivant.**

1. Fixation de l'adaptateur pour flacon et du filtre

- Retirer la languette détachable du bouchon du flacon ; nettoyer le septum avec un tampon imprégné d'alcool.
- Retirer le capuchon du perforateur de l'adaptateur.
- Avec le pouce et l'index de chaque main, pousser l'adaptateur dans le septum du flacon en exerçant une pression égale jusqu'à un seul bruit sec soit entendu.
- Tirer l'adaptateur vers le haut jusqu'à ce qu'il soit verrouillé en place.
- Fixer le filtre sur l'adaptateur pour flacon.

2. Prélèvement de Casgevy à partir du flacon

- Fixer une seringue de 30 mL vide au filtre.
- Prélever la totalité du produit contenu dans le flacon.
- Détacher la seringue remplie de produit du filtre et la mettre de côté.
- Prélever 5 à 10 mL de solution injectable de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL) dans la seringue de 10 mL vide.
- Fixer la seringue remplie de solution de NaCl à 0,9 % au filtre.
- Injecter la solution de NaCl à 0,9 % dans le flacon de Casgevy et détacher la seringue vide du filtre. Éliminer la seringue vide.
- Fixer la seringue remplie de produit au filtre.
- Prélever le contenu du flacon dans la seringue de produit, puis détacher la seringue du filtre.
- L'étiquette en option portant les identifiants du produit/patient peut être détachée de la fiche d'information sur le lot (FIL) et apposée sur la seringue.

3. Administration de Casgevy via un cathéter veineux central

- Casgevy doit être administré dans les 20 minutes suivant la décongélation du produit.
- Effectuer un double contrôle au chevet du patient pour vérifier et confirmer l'identité du patient au regard de ses identifiants avant l'administration de chaque flacon.
- Casgevy est administré en bolus intraveineux.
- Le volume total de Casgevy administré en une heure ne doit pas dépasser 2,6 mL/kg.
- Ne pas utiliser de filtre en ligne pour la perfusion de Casgevy.
- Après l'administration de chaque flacon de Casgevy, rincer la ligne principale avec la solution injectable de NaCl à 0,9 %.

Répéter les étapes ci-dessus pour chacun des autres flacons.

Mesures à prendre en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, il convient de suivre les recommandations locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine. Les surfaces de travail et le matériel susceptibles d'avoir été en contact avec Casgevy doivent être décontaminés avec un désinfectant approprié.

Précautions à prendre pour l'élimination du médicament

Tout médicament non utilisé et tout matériel ayant été en contact avec Casgevy (déchets solides et liquides) doivent être manipulés et éliminés comme des déchets potentiellement infectieux, conformément aux procédures locales sur la manipulation de matériel d'origine humaine.