

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Casgevy (eksagamglogen autotemcel) je genetički modificirana autologna populacija obogaćena CD34⁺ stanicama koja sadrži hematopoetske matične i progenitorske stanice (engl. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) uređene *ex vivo* primjenom metode CRISPR/Cas9 u regiji pojačivača specifičnog za eritroid u genu *BCL11A*.

2.2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica lijeka Casgevy specifična za bolesnika sadrži eksagamglogen autotemcel u koncentraciji koja ovisi o seriji lijeka, populaciju obogaćenu genetički modificiranim autolognim CD34⁺ stanicama. Lijek se pakira u jednu ili više bočica koje u cijelosti sadrže disperziju za infuziju od 4 – 13 × 10⁶ stanica/ml populacije obogaćene vijabilnim CD34⁺ stanicama suspendiranim u otopini za krioprezervaciju.

Jedna bočica sadrži od 1,5 do 20 ml disperzije za infuziju.

Kvantitativni podaci o lijeku, uključujući broj bočica (vidjeti dio 6.) koje je potrebno primijeniti, navedeni su u listu s informacijama o seriji (LIS) smještenom u poklopcu kriospremnika koji se upotrebljava za prijevoz.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 50 mg dimetilsulfoksida (DMSO) po ml.

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju

Prozirna disperzija stanica za infuziju bez prisutnih stranih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

β-talasemija

Casgevy je indiciran za liječenje β-talasemije ovisne o transfuziji (engl. *transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT) u bolesnika u dobi od 12 i više godina u kojih je pogodno provesti

transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HMS) i za koje nema darivatelja HMS-a podudarnog prema ljudskom leukocitnom antigenu (engl. *human leukocyte antigen*, HLA).

Bolest srpastih stanica

Casgevy je indiciran za liječenje teške bolesti srpastih stanica (engl. *sickle cell disease*, SCD) u bolesnika u dobi od 12 i više godina s ponavljajućim vazookluzivnim krizama (engl. *vaso-occlusive crises*, VOC) u kojih je pogodno provesti transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HMS) i za koje nema darivatelja HMS-a podudarnog prema ljudskom leukocitnom antigenu (engl. *human leukocyte antigen*, HLA).

4.2 Doziranje i način primjene

Casgevy mora u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi primijeniti liječnik s iskustvom u transplantaciji HMS-a i u liječenju bolesnika s β -hemoglobinopatijama i osposobljen za primjenu i vođenje liječenja bolesnika koji primaju lijek.

Prije početka mobilizacije, afereze i mijeloablacijskog kondicioniranja, potrebno je potvrditi da je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica pogodna za bolesnika.

Doziranje

Casgevy je namijenjen za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se sastoji od jedne doze koja sadrži disperziju za infuziju vijabilnih CD34⁺ stanica u jednoj ili više bočica.

Najmanja preporučena doza lijeka Casgevy je 3×10^6 CD34⁺ stanica po kg tjelesne težine.

Dodatne informacije o dozi potrebno je potražiti u popratnom listu s informacijama o seriji (LIS).

Mobilizacija i afereza

Kako bi se izolirale CD34⁺ stanice potrebne za proizvodnju lijeka, bolesnicima je potrebno provesti mobilizaciju CD34⁺ hematopoetskih matičnih stanica, nakon čega slijedi postupak afereze.

Tijekom svakog ciklusa mobilizacije i afereze maksimizirajte prikupljanje CD34⁺ stanica potrebnih za proizvodnju lijeka. Ako je klinički podnošljivo, prikupljanje stanica za proizvodnju lijeka provodite tijekom dva uzastopna dana po ciklusu. Za proizvodnju lijeka preporučuje se ukupno prikupiti ciljnu količinu od najmanje 20×10^6 CD34⁺ stanica/kg. Prikupljene stanice treba odaslati za proizvodnju lijeka čak i ako prikupljanjem nije postignuta ciljna količina stanica. Osim toga, potrebno je prikupiti najmanje 2×10^6 CD34⁺ stanica/kg za rezervne, nemodificirane spasonosne stanice. Da bi se dobile rezervne spasonosne stanice, ako je potrebno, stanice se mogu prikupljati treći dan.

Ako se nakon inicijalne proizvodnje lijeka ne dobije ni minimalna doza lijeka Casgevy, bolesnika je potrebno podvrgnuti dodatnim ciklusima mobilizacije i afereze kako bi se prikupilo više stanica za dodatnu proizvodnju lijeka. Između svakog ciklusa mobilizacije i afereze mora proći najmanje 14 dana.

Od bolesnika je potrebno dodatno prikupiti $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg nemodificiranih spasonosnih stanica i krioprezervirati ih prije mijeloablacijskog kondicioniranja i infuzije lijeka Casgevy.

Nemodificirane stanice mogu zatrebati za spasonosno liječenje u nekoj od ovih situacija: lijek Casgevy kompromitiran je nakon započetog mijeloablacijskog kondicioniranja, a prije infuzije lijeka Casgevy; usađivanje neutrofila nije uspjelo; ili gubitak usatka nakon infuzije lijeka Casgevy.

Opis režima mobilizacije primijenjenog u kliničkom ispitivanju vidjeti u dijelu 5.1. Za lijek(ove) primijenjen(e) za mobilizaciju prije liječenja lijekom Casgevy, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove.

β -talasemija

Prije postupka afereze preporučuje se da bolesnik primi transfuziju(e) eritrocita kako bi se ukupna koncentracija hemoglobina (Hb) održala na vrijednosti ≥ 11 g/dl.

Bolest srpastih stanica

Prije postupka afereze preporučuje se da bolesnik primi jednu ili više zamjenskih ili jednostavnih transfuzija eritrocita kako bi se razine hemoglobina S (HbS) održale na vrijednostima < 30 % ukupnog Hb, dok se koncentracija ukupnog Hb održava na vrijednosti ≤ 11 g/dl.

Terapije koje mijenjaju tijek bolesti (npr. hidroksiureja/hidroksikarbamid, krizanlizumab, vokselotor) moraju se prekinuti 8 tjedana prije planiranog početka mobilizacije i kondicioniranja.

Bolesnicima s bolešću srpastih stanica ne smije se za mobilizaciju primijeniti faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF).

Kondicioniranje prije terapije

Potpuno mijeloablatijsko kondicioniranje treba provesti prije infuzije lijeka Casgevy.

S kondicioniranjem se ne smije započeti prije nego što ovlaštena zdravstvena ustanova dobije cijeli komplet bočica koje čine punu dozu lijeka Casgevy i dok nije potvrđena dostupnost rezervnih nemodificiranih CD34⁺ stanica. Opis režima kondicioniranja u kliničkom ispitivanju vidjeti u dijelu 5.1. Prije terapije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek(ove) primijenjene za mijeloablatijsko kondicioniranje.

β -talasemija

Preporučuje se da se tijekom 60 dana prije mijeloablatijskog kondicioniranja u bolesnika održi vrijednost ukupne koncentracije Hb ≥ 11 g/dl.

Bolest srpastih stanica

Preporučuje se da tijekom najmanje 8 tjedana prije početka mijeloablatijskog kondicioniranja bolesnici prime jednu ili više zamjenskih ili jednostavnih transfuzija eritrocita kako bi se razine HbS održale na vrijednostima < 30 % ukupnog Hb, dok se koncentracija ukupnog Hb održava na vrijednosti ≤ 11 g/dl. Kad se započinju transfuzije za zamjenu eritrocita ili jednostavne transfuzije, potrebno je prekinuti primjenu terapija koje mijenjaju tijek bolesti (npr. hidroksiureja/hidroksikarbamid, krizanlizumab, vokselotor).

S terapijom kelacije željeza mora se prestati najmanje 7 dana prije mijeloablatijskog kondicioniranja.

Također, potrebno je razmotriti profilaksu napadaja. Za informacije o interakcijama lijekova vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek koji će se primijeniti za mijeloablatijsko kondicioniranje.

Potrebno je uzeti u obzir profilaksu za venookluzivnu bolest jetre / sindrom sinusoidne opstrukcije jetre prema smjernicama ustanove.

Prije početka režima mijeloablatijskog kondicioniranja potrebno je potvrditi dostupnost cjelokupnog kompleta bočica koje čine dozu lijeka Casgevy i nemodificiranih spasonosnih stanica. Za potvrdu broja bočica i ukupne doze lijeka Casgevy, vidjeti list s informacijama o seriji (LIS) koji se dobije uz pošiljku lijeka.

Premedikacija

Preporučuje se da se premedikacija paracetamolom i difenhidraminom ili ekvivalentnim lijekovima prema smjernicama zdravstvene ustanove primijeni prije infuzije lijeka Casgevy kako bi se smanjile moguće reakcije na infuziju.

Posebne populacije

Bolesnici u dobi od 35 i više godina

Casgevy nije ispitivan u bolesnika u dobi > 35 godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Casgevy u toj populaciji nisu ustanovljene. Valja razmotriti koristi liječenja naspram rizika od transplantacije HMS-a u svakog pojedinog bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Casgevy nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, definiranim kao procijenjena brzina glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m². Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Casgevy nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Casgevy u bolesnika u dobi < 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici seropozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) ili virus hepatitisa C (HCV)

Casgevy nije ispitivan u bolesnika s virusom HIV-1, HIV-2, HBV ili HCV. Prije prikupljanja stanica za proizvodnju lijeka potrebno je provesti testiranje na HIV-1, HIV-2, HBV i HCV i bilo koji drugi uzročnik infekcije u skladu s lokalnim smjernicama. Casgevy se ne smije primijeniti u bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-1, HIV-2, HBV ili HCV.

Bolesnici s već provedenom transplantacijom HMS-a

Casgevy nije ispitivan u bolesnika kojima je prije provedena alogena ili autologna transplantacija HMS-a. U tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom Casgevy.

Način primjene

Casgevy je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Između završenog režima mijeloablacijskog kondicioniranja i infuzije lijeka Casgevy mora proći najmanje 48 sati. Casgevy se mora primijeniti u vremenu od najmanje 48 sati i najviše 7 dana nakon posljednje doze mijeloablacijskog kondicioniranja.

Prije odmrzavanja i primjene mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim podacima o bolesniku na bočici/bočicama lijeka Casgevy i pratećoj dokumentaciji. Ukupni broj bočica također mora biti potvrđen specifičnim informacijama o bolesniku na listu s informacijama o seriji (LIS) (vidjeti dio 4.4).

Casgevy se primjenjuje kao intravenski bolus kroz centralni venski kateter. Infuziju lijeka Casgevy mora se završiti što prije i ne kasnije od 20 minuta nakon odmrzavanja. U slučaju da dozu čini više od

jedne bočice lijeka, **potrebno je primijeniti sve bočice**. Mora se infundirati cijeli volumen svake bočice.

Za detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i o zbrinjavanju lijeka Casgevy vidjeti dio 6.6.

Nakon primjene lijeka Casgevy

Nakon infuzije lijeka Casgevy moraju se slijediti standardni postupci za praćenje i liječenje bolesnika kojima je provedena transplantacija HMS-a, uključujući praćenje kompletne krvne slike i potrebe za transfuzijom.

Krvni pripravci potrebni unutar prva 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Casgevy moraju biti ozračeni.

Možda će poslije infuzije lijeka Casgevy trebati ponovno započeti kelaciju željeza. Primjenu ne-mijelosupresivnih kelatora željeza treba izbjegavati još najmanje 3 mjeseca, a primjenu mijelosupresivnih kelatora željeza još najmanje 6 mjeseci poslije infuzije lijeka Casgevy. Ako je odgovarajuće, umjesto kelacije željeza može se provesti flebotomija (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Valja uzeti u obzir kontraindikacije za primjenu lijekova za mobilizaciju i mijeloablacijsko kondicioniranje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Valja uzeti u obzir upozorenja i mjere opreza koje se odnose na lijekove za primjenu kod mijeloablacijskog kondicioniranja.

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama. Kako bi se poboljšala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Lijek Casgevy namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem slučaju ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Lijek Casgevy ne smije se primijeniti ako informacije na naljepnicama lijeka i listu s informacijama o seriji (LIS) ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Prijenos uzročnika infekcije

Iako se lijeku Casgevy ispituje sterilnost i prisutnost mikoplazmi i endotoksina, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju lijek Casgevy moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i prema potrebi liječiti ih na odgovarajući način.

Reakcije preosjetljivosti

Uz primjenu lijeka Casgevy postoji mogućnost pojave reakcija preosjetljivosti, uključujući one zbog Cas9. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu biti uzrokovane dimetilsulfoksidom (DMSO) ili dekstranom 40 u lijeku Casgevy. Tijekom i nakon infuzije bolesnike treba pomno nadzirati. Prije početka infuzije te približno svakih 30 minuta od infuzije prve bočice

lijeka Casgevy pa do 2 sata poslije infuzije zadnje bočice lijeka Casgevy, potrebno je pratiti vitalne znakove (krvni tlak, srčanu frekvenciju i zasićenost kisikom) kao i pojavu bilo kakvih simptoma.

Potencijalno neuspjelo usađivanje neutrofila

Neuspjelo usađivanje neutrofila potencijalan je rizik pri transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica, definirano kao neuspjelo usađivanje neutrofila nakon infuzije lijeka Casgevy i potreba za primjenom nemodificiranih spasonosnih CD34⁺ stanica. U bolesnika se mora pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN), a infekcije liječiti prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. U slučaju neuspjelog usađivanja neutrofila, bolesniku se mora primijeniti infuzija spasonosnih CD34⁺ stanica (vidjeti dio 4.8).

Odgođeno usađivanje trombocita

Pri liječenju lijekom Casgevy opaženo je da su medijani vremena do usađivanja trombocita dulji nego kod transplantacije alogenih HMS-a. Rizik od krvarenja je povećan sve dok usađivanje trombocita ne uspije.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog krvarenja prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. Mora se često provjeravati broj trombocita sve dok se ne pokaže da je usađivanje trombocita uspjelo, a broj trombocita se oporavi. Određivanje broja krvnih stanica i drugo odgovarajuće testiranje mora se provoditi kad god se pojave klinički simptomi koji mogu upućivati na krvarenje (vidjeti dio 4.8).

Rizik od nedovoljne mobilizacije/afereze u bolesnika sa SCD-om

Bolesnicima sa SCD-om može biti potrebno više ciklusa mobilizacije i afereze nego bolesnicima s TDT-om, pa su oni stoga pod većim rizikom od nedovoljne mobilizacije/afereze. Za preporučenu ukupnu ciljnu količinu prikupljenih CD34⁺ stanica vidjeti dio 4.2. Informacije o prosječnom broju ciklusa mobilizacije i afereze te ukupnim stopama prekida postupka vidjeti u dijelu 5.1.

Onkogeneza povezana s uređivanjem gena

U kliničkim ispitivanjima lijeka Casgevy nisu zabilježeni slučajevi mijelodisplazije, leukemije ili limfoma. Teoretski postoji rizik od onkogeneze povezane s uređivanjem gena. Poslije liječenja lijekom Casgevy bolesnike je potrebno pratiti najmanje jedanput godišnje (uključujući kompletnu krvnu sliku) i to tijekom 15 godina. Ako se otkriju mijelodisplazija, leukemija ili limfom, treba se obratiti lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi određivanja odgovarajućih uzoraka za analizu.

Pri uređivanju stanica CD34⁺ pojedine osobe ne može se isključiti rizik od neželjenog uređivanja gena izvan ciljnog mjesta. Pretraživanjem koje je obuhvatilo ljudski genom ustanovilo se uređivanje izvan ciljnog mjesta pojedinačne genomske varijante. Varijanta je identificirana u 3,3 % (3/91) analiziranih uzoraka bolesnika (uređenih CD34⁺ stanica). To trenutno identificirano mjesto izvan ciljnog gena nalazi se u intronu gena koji nije izražen u hematopoetskim stanicama, tako da se ne očekuju štetni učinci (vidjeti dio 5.3).

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima lijeka Casgevy nisu zabilježene imunosno posredovane reakcije. Nije poznato mogu li prethodno stvorena protutijela na Cas9, uključujući nakon nedavne infekcije bakterijom *Streptococcus pyogenes*, rezultirati imunosno posredovanim reakcijama i/ili klirensom stanica s rezidualnim enzimom Cas9.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Casgevy ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Dugoročno praćenje

Bolesnike se mora pratiti jedanput godišnje (uključujući kompletnu krvnu sliku) prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u program dugoročnog praćenja kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Casgevy.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži od 5,3 mg do 70 mg natrija u jednoj bočici. To odgovara između 0,3 i 4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je uzeti u obzir interakcije lijekova primjenjivanih za mobilizaciju i mijeloablacijsko kondicioniranje.

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Ne očekuje se interakcija lijeka Casgevy s jetrenim enzimima iz obitelji citokroma P-450 ili prijenosnicima lijekova.

Primjenu hidroksiureje/hidroksikarbamida mora se prekinuti najmanje 8 tjedana prije početka mobilizacije i kondicioniranja. Nema iskustva s primjenom hidroksiureje/hidroksikarbamida nakon infuzije lijeka Casgevy.

Primjenu vokselatora i krizanzumaba treba prekinuti najmanje 8 tjedana prije početka mobilizacije i kondicioniranja, jer njihov potencijal za interakciju s lijekovima primjenjivanim u postupku mobilizacije i mijeloablacijskog kondicioniranja nije poznat.

Primjenu kelatora željeza mora se prekinuti najmanje 7 dana prije započinjanja mijeloablacijskog kondicioniranja zbog moguće interakcije s lijekom za kondicioniranje. Neki su kelatori željeza mijelosupresivni. Nakon infuzije lijeka Casgevy, primjenu kelatora željeza koji nisu mijelosupresivni treba izbjegavati najmanje 3 mjeseca, a primjenu mijelosupresivnih kelatora željeza najmanje 6 mjeseci. Ako je odgovarajuće, umjesto kelacije željeza može se provesti flebotomija.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Casgevy nije bila ispitivana. Kao mjera opreza, cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se tijekom najmanje 6 tjedana prije početka režima kondicioniranja, tijekom terapije lijekom Casgevy i do hematološkog oporavka nakon liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Prije početka svakog ciklusa mobilizacije mora biti potvrđen negativan test na trudnoću iz seruma, a zatim ponovo potvrđen prije mijeloablacijskog kondicioniranja. Nema dovoljno podataka o izloženosti koji bi omogućili davanje preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Casgevy. Žene reproduktivne dobi i muškarci koji mogu začeti dijete moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije od početka postupka mobilizacije do najmanje 6 mjeseci nakon primjene mijeloablacijskog kondicioniranja. Vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za lijek upotrijebljen u mijeloablacijskom kondicioniranju.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni eksagamglogen autotemcela u trudnica. S eksagamglogen autotemcelom nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama kako bi

se procijenilo može li naštetiti fetusu ako se primijeni trudnici. Nije poznato ima li eksagamglogen autotemcel potencijal za prijenos u fetus. Zbog rizika povezanog s mijeloablacijskim kondicioniranjem, Casgevy se ne smije primijeniti tijekom trudnoće. O trudnoći nakon infuzije lijeka Casgevy treba razgovarati s nadležnim liječnikom (vidjeti upute o kontracepciji u prethodnom tekstu).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksagamglogen autotemcel u majčino mlijeko ili prenosi li se na dojenče. Nema dostupnih podataka.

Za smjernice o primjeni lijekova u razdoblju dojenja, vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove upotrijebljene u postupku mobilizacije i mijeloablacijskog kondicioniranja. Zbog mogućih rizika povezanih s mijeloablacijskim kondicioniranjem, tijekom postupka kondicioniranja dojenje treba obustaviti.

Odluku o dojenju nakon primjene lijeka Casgevy treba razmotriti s nadležnim liječnikom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete naspram bilo kakvih mogućih štetnih događaja prouzročenih lijekom Casgevy ili osnovnom bolešću majke.

Plodnost

Nema podataka o učinku eksagamglogen autotemcela na plodnost u čovjeka. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu procjenjivani u ispitivanjima na životinjama. Dostupni su podaci koji ukazuju na rizik od neplodnosti zbog mijeloablacijskog kondicioniranja. Stoga se savjetuje razmotriti opcije očuvanja plodnosti, kao što je krioprezervacija sjemena ili jajašaca prije liječenja, ako je moguće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Casgevy ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Potrebno je uzeti u obzir utjecaj lijekova za mobilizaciju i mijeloablacijsko kondicioniranje na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka Casgevy procijenjena je u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom ispitanika (ispitivanje 111 i ispitivanje 121) i u jednom dugoročnom ispitivanju praćenja (ispitivanje 131), u kojemu je 97 adolescenata i odraslih bolesnika s TDT-om ili SCD-om liječeno lijekom Casgevy.

Liječenju lijekom Casgevy prethodila je mobilizacija periferne krvi faktorom stimulacije rasta granulocita (G-CSF) i pleriksafom u bolesnika s TDT-om i samo pleriflaksom u bolesnika s SCD-om, nakon čega je slijedila afereza i mijeloablacijsko kondicioniranje busulfanom.

Profil sigurnosti većinom se podudaraao s onim očekivanim pri mijeloablacijskom kondicioniranju busulfanom i transplantaciji HMS-a nakon mobilizacije i afereze.

Medijan (min, maks) trajanja praćenja nakon primjene lijeka Casgevy iznosio je 22,8 (2,1; 51,1) mjeseci u bolesnika s TDT-om (N = 54) i 17,5 (1,2; 46,2) mjeseci u bolesnika sa SCD-om (N = 43).

Ozbiljne nuspojave pripisane lijeku Casgevy zabilježene su u 2 (3,7 %) bolesnika s TDT-om: u 1 (1,9 %) bolesnika s hemofagocitnom limfocitocitozom, sindromom akutnog respiratornog distresa, sindromom idiopatske pneumonije i glavoboljom; u 1 (1,9 %) bolesnika s odgođenim usađivanjem i

trombocitopenijom. U bolesnika sa SCD-om nije zabilježena nijedna ozbiljna nuspojava povezana s lijekom Casgevy.

Životno opasna ozbiljna nuspojava cerebelarnog krvarenja zabilježena je u 1 (1,9 %) bolesnika s TDT-om i pripisana je mijeloablacijskom kondicioniranju busulfanom.

Jedan (2,3 %) bolesnik sa SCD-om umro je zbog infekcije COVID-19 i posljedičnog respiratornog zatajenja. Taj događaj nije bio povezan s lijekom Casgevy.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablice 1., 2., 3. i 4. navode nuspojave koje se pripisuju mobilizaciji/aferezi primjenom G-CSF-a i pleriksafora, mobilizaciji/aferezi samo pleriksaforom, mijeloablacijskom kondicioniranju busulfanom odnosno lijeku Casgevy, a zabilježene su u bolesnika s TDT-om i SCD-om u kliničkim ispitivanjima lijeka Casgevy.

Tablica 1.: Nuspojave koje se pripisuju mobilizaciji/aferezi, zabilježene u bolesnika s TDT-om koji su primali G-CSF i pleriksafor (N = 59)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukocitoza, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalijemija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	bol u abdomenu, povraćanje, proljev, oralna hipoestezija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, pireksija

* Mišićno-koštana bol uključivala je bol u leđima, bol u kostima, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u području vrata, nekardijalnu bol u prsištu i bol u udovima.

Tablica 2: Nuspojave koje se pripisuju mobilizaciji/aferezi, zabilježene u bolesnika sa SCD-om koji su primali pleriksafor (N = 58)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija srpastih stanica s krizom
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperfosfatemija, hipomagnezijemija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		akutni sindrom prsnog koša
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu*, mučnina, povraćanje	proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol†	artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, umor

* Bol u abdomenu uključivala je bol u gornjem dijelu abdomena.

† Mišićno-koštana bol uključivala je bol u leđima, bol u kostima, bol u prsištu, bol u području vrata, nekardijalnu bol u prsištu i bol u udovima.

Tablica 3.: Nuspojave koje se pripisuju mijeloablacijskom kondicioniranju busulfanom, zabilježene u bolesnika s TDT-om i SCD-om (N = 97)*

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		pneumonija, sepsa, sepsa prouzročena bakterijom <i>Klebsiella</i> , oralna kandidijaza, folikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, febrilna neutropenija, neutropenija, anemija, limfopenija [†] , leukopenija	pancitopenija, retikulocitopenija, splenomegalija
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit, hipokalijemija, hiperfosfatemija, hipomagnezijemija, zadržavanje tekućine, hipofosfatemija	hipoalbuminemija, hipokalcijemija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	cerebelarno krvarenje, hidrocefalus, periferna senzorna neuropatija, periferna neuropatija, neuralgija, disgeuzija
Poremećaji oka		zamagljen vid, suhe oči
Srčani poremećaji		tahikardija
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, navala vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa, orofaringealna bol	respiratorno zatajenje, sindrom idiopatske pneumonije, hipoksija, dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	mukozitis [‡] , mučnina, povraćanje, bol u abdomenu [§] , proljev, konstipacija, gastritis	kolitis, dispepsija, gingivalno krvarenje, bolest gastroezofagealnog refluksa, hematemeza, ezofagitis, disfagija, gastrointestinalna upala, hematohezijska, ulceracija u ustima
Poremećaji jetre i žuči	venookluzivna bolest jetre, hiperbilirubinemija, povišena vrijednost alanin aminotransferaze	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, hepatomegalija, povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	poremećaj pigmentacije [#] , ekfolijacija kože, alopecija, petehije, suha koža, osip ^{**}	pruritus, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^{††}	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija, hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		amenoreja, krvarenje između menstruacija, vulvovaginalna bol, dismenoreja, neredovite mjesečnice, preuranjena menopauza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, umor	bol

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Pretrage	smanjenje tjelesne težine	povećan međunarodni normalizirani omjer, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina, povećanje tjelesne težine
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		odgođeno usađivanje, supkutani hematomi, abrazija kože, laceracija kože

*Učestalost se temelji na najvećoj incidenciji zabilježenoj u ispitivanju 111 u bolesnika s TDT-om ili ispitivanju 121 u bolesnika sa SCD-om.

† Limfopenija je uključivala smanjene limfocite CD4 i smanjen broj limfocita.

‡ Mukozitis je uključivao upalu analnog područja, upalu sluznica, faringealnu upalu i stomatitis.

§ Bol u abdomenu uključivala je nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena i nelagodu u epigastriju.

Poremećaj pigmentacije uključivao je pigmentaciju noktiju, hiperpigmentaciju kože i hipopigmentaciju kože.

** Osip uključuje dermatitis, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip i papularni osip.

†† Mišićno-koštana bol uključivala je bol u leđima, bol u kostima, bol u prsištu i bol u udovima.

Tablica 4.: Nuspojave koje se pripisuju lijeku Casgevy zabilježene u bolesnika s TDT-om i SCD-om (N = 97)*

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija ^{†, ‡}	trombocitopenija [†] , neutropenija [†] , anemija [†] , leukopenija [†]
Poremećaji imunološkog sustava		hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipokalcijemija [†]
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja [†] , parestezija
Srčani poremećaji		tahikardija [†]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		sindrom akutnog respiratornog distresa, sindrom idiopatske pneumonije [†] , epistaksa [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip ^{†, §} , petehije [†]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		zimica [†] , pireksija [†]
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		odgođeno usađivanje [†] , reakcije povezane s infuzijom [#]

*Učestalost se temelji na najvećoj incidenciji zabilježenoj u ispitivanju 111 u bolesnika s TDT-om ili ispitivanju 121 u bolesnika sa SCD-om.

† Najmanje jedan događaj bio je pripisan i mijeloablacijskom kondicioniranju busulfanom.

‡ Limfopenija je uključivala smanjene limfocite CD4 i smanjen broj limfocita.

§ Osip je uključivao dermatitis.

Reakcije povezane s infuzijom uključivale su zimicu, sinusnu tahikardiju i tahikardiju.

Opis odabranih nuspojava

Usađivanje trombocita

Usađivanje trombocita definirano je kao broj trombocita $\geq 20 \times 10^9/l$ u bolesnika s TDT-om i broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$ u bolesnika sa SCD-om izmjeren u 3 uzastopna mjerenja u 3 različita dana nakon infuzije lijeka Casgevy, bez transfuzija trombocita tijekom 7 dana. U svih je bolesnika usađivanje trombocita uspješno.

U ispitivanju 111, medijan (min, maks) vremena do postignutog usađivanja trombocita u bolesnika s TDT-om iznosio je 44 (20; 200) dana (n = 53), s time da je u jednog preostalog bolesnika usađivanje trombocita postignuto poslije provedene interim analize. U adolescentnih bolesnika medijan (min,

maks) vremena do usađivanja trombocita iznosio je 45 (20; 199) dana, a u odraslih bolesnika 40 (24; 200) dana. U bolesnika kojima je odstranjena slezena medijan vremena do usađivanja trombocita nastupio je ranije nego u onih sa slezenom. Medijan (min, maks) vremena do usađivanja trombocita iznosio je 34,5 (20; 78) u bolesnika kojima je odstranjena slezena, a 46 (27; 200) dana u bolesnika s netaknutom slezenom.

U ispitivanju 121, medijan (min, maks) vremena do postignutog usađivanja trombocita u bolesnika sa SCD-om iznosio je 35 (23; 126) dana (n = 43). U adolescentnih bolesnika medijan (min, maks) vremena do usađivanja trombocita iznosio je 44,5 (23; 81) dana, a u odraslih bolesnika 32 (23; 126) dana.

Nije utvrđena povezanost između događaja krvarenja i vremena do postignutog usađivanja trombocita nakon liječenja lijekom Casgevy.

Usađivanje neutrofila

Usađivanje neutrofila definirano je kao apsolutni broj neutrofila (ABN) ≥ 500 stanica/ μ l izmjeren u 3 uzastopna mjerenja u 3 različita dana nakon infuzije lijeka Casgevy, bez primjene nemodificiranih spasonosnih CD34⁺ stanica. U svih je bolesnika postignuto usađivanje neutrofila i nijedan bolesnik nije primio spasonosne CD34⁺ stanice.

U ispitivanju 111, medijan (min, maks) vremena do postignutog usađivanja neutrofila u bolesnika s TDT-om iznosio je 29 (12; 56) dana (n = 54). U adolescentnih bolesnika medijan (min, maks) vremena do usađivanja neutrofila iznosio je 31 (19; 56) dana, a u odraslih bolesnika 29 (12; 40) dana.

U ispitivanju 121, medijan (min, maks) vremena do postignutog usađivanja neutrofila u bolesnika sa SCD-om iznosio je 27 (15; 40) dana (n = 43). U adolescentnih bolesnika medijan (min, maks) vremena do usađivanja neutrofila iznosio je 28 (24; 40) dana, a u odraslih bolesnika 26 (15; 38) dana.

Nije utvrđena povezanost između infekcija i vremena do usađivanja neutrofila.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost lijeka Casgevy procijenjena je u 31 adolescentnog bolesnika u dobi od 12 do manje od 18 godina s TDT-om ili SCD-om. Medijan (min, maks) dobi adolescentnih bolesnika s TDT-om iznosio je 14 (12; 17) godina, a u onih sa SCD-om 15 (12; 17) godina. Medijan (min, maks) trajanja praćenja iznosio je 19,6 (2,1; 26,6) mjeseci u adolescentnih bolesnika s TDT-om i 14,7 (2,5; 18,7) mjeseci u adolescentnih bolesnika sa SCD-om. Sigurnosni profil u adolescentnih bolesnika većinom se podudarao s onim u odraslih bolesnika. Vrijeme potrebno za postizanje usađivanja između adolescentnih i odraslih bolesnika bilo je slično.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije primjenjivo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi hematološki lijekovi, drugi hematološki lijekovi, ATK oznaka: B06AX05

Mehanizam djelovanja

Casgevy je stanična terapija koja se sastoji od autolognih CD34⁺ hematopoetskih matičnih i progenitorskih stanica (HMPS) *ex vivo* uređenih CRISPR/Cas9 tehnologijom. Visokospecifična navodeća RNA omogućava sustavu CRISPR/Cas9 da napravi precizan dvolančani lom DNA na ključnom veznom mjestu transkripcijskog faktora (GATA1) u regiji pojačivača specifičnog za eritroid u genu *BCL11A*. Kao posljedica uređivanja, vezivanje GATA1 nepovratno je poremećeno, a ekspresija *BCL11A* smanjena. Smanjena ekspresija *BCL11A* rezultira povećanjem ekspresije γ -globina i proizvodnje proteina fetalnog hemoglobina (HbF) u eritroidnim stanicama, čime se rješava odsutnost globina u β -talasemiji ovisnoj o transfuziji (TDT) i aberantni globin u bolesti srpastih stanica (SCD), što su temeljni uzroci bolesti. U bolesnika s TDT-om, očekuje se da će proizvodnja γ -globina korigirati neravnotežu između α -globina i ne- α -globina, čime će se smanjiti neučinkovita eritropoeza i hemoliza i povećati razine ukupnog hemoglobina. U bolesnika s teškim SCD-om, očekuje se da će ekspresija HbF smanjiti međustaničnu koncentraciju HbS, sprječavajući nastanak srpastih crvenih krvnih stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Casgevy procijenjena je u adolescentnih i odraslih bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) ili bolesti srpastih stanica (SCD) u dva otvorena ispitivanja s jednom skupinom ispitanika (ispitivanje 111 i ispitivanje 121) i jednom dugoročnom ispitivanju praćenja (ispitivanje 131).

β -talasemija ovisna o transfuziji

Ispitivanje 111 koje je još u tijeku, otvoreno je multicentrično ispitivanje s jednom skupinom ispitanika u kojemu se procjenjuju sigurnost i djelotvornost lijeka Casgevy u odraslih i adolescentnih bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji. Nakon završetka 24-mjesečnog praćenja u ispitivanju 111, bolesnicima je ponuđeno da se uključe u ispitivanje 131, dugoročno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti koje još traje.

Bolesnici su bili prikladni za sudjelovanje ako su im, prema anamnezi, u prethodne 2 godine bile potrebne transfuzije eritrocita od najmanje 100 ml/kg godišnje ili 10 jedinica godišnje. Osim toga, bolesnici su morali imati rezultat procjene opće tjelesne aktivnosti na ljestvici Lanskyja ili Karnofskyja ≥ 80 %.

Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali dostupnog donora hematopoetskih matičnih stanica s podudarnim HLA-om. Iz ispitivanja su isključeni i bolesnici koji su imali izrazito povišenu vrijednost željeza u srcu (tj. bolesnici sa srčanim T2* manjim od 10 ms izmjerenim snimanjem magnetskom rezonancijom [MR]) ili uznapredovalu bolest jetre. U svih je bolesnika provedeno MR snimanje jetre. Bolesnicima u kojih su rezultati MR-a pokazivali sadržaj željeza u jetri ≥ 15 mg/g provedena je biopsija jetre radi daljnje procjene. Bolesnici u kojih je biopsija jetre pokazala premoštavajuću fibrozu ili cirozu bili su isključeni.

Od 59 bolesnika u kojih je u ispitivanju 111 započeta mobilizacija, 3 bolesnika (5,1 %) povukla su pristanak i prekinula sudjelovanje u ispitivanju prije infuzije lijeka Casgevy.

Ključni demografski podaci i početne značajke (1) svih bolesnika uključenih u ispitivanje 111 i (2) svih bolesnika koji su primili infuziju lijeka Casgevy u ispitivanju 111 prikazani su u tablici 5.

Tablica 5.: Demografski podaci i početne značajke u ispitivanju 111

Demografske karakteristike i značajke bolesti	Casgevy Uključeni bolesnici (N = 59) [§]	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju [†] (N = 54)
Dob (godine), n (%)		
odrasli (≥ 18 i ≤ 35 godina)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
adolescenti (≥ 12 i < 18 godina)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
sve dobne skupine (≥ 12 i ≤ 35 godina)		
medijan (min, maks)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Spol (n, %)		
žene	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
muškarci	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Rasna pripadnost, n (%)		
Azijati	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
bijelci	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
višerasni	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
drugo	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
nije prikupljeno	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotip n (%)		
slično β^0/β^0 [‡]	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
nije slično β^0/β^0	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Početni anualizirani volumen transfuzije eritrocita (ml/kg)		
medijan (min, maks)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Početne anualizirane epizode transfuzija eritrocita		
medijan (min, maks)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Prisutna slezena n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Početna koncentracija željeza u jetri (mg/g)		
medijan (min, maks)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Početno srčano željezo T2* (ms)		
medijan (min, maks)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Početni feritin u serumu (pmol/l)		
medijan (min, maks)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

[§] N predstavlja ukupni broj uključenih bolesnika koji su potpisali informirani pristanak.

[†] Interim analiza provedena na podacima prikupljenim do travnja 2023. za 54 bolesnika kojima je primijenjen Casgevy i 2 bolesnika koja su čekala na infuziju lijeka Casgevy.

[‡] Proizvodnja endogenog β -globina mala ili je nema (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ i $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobilizacija i afereza

Kako bi se održala vrijednost koncentracije ukupnog Hb ≥ 11 g/dl, bolesnici su prije mobilizacije i afereze primili transfuzije eritrocita i nastavili su primati transfuzije do početka mijeloablacijskog kondicioniranja.

Za mobilizaciju matičnih stanica prije afereze, bolesnicima u ispitivanju 111 primijenjen je faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF). Bolesnicima koji imaju slezenu, putem intravenske ili supkutane injekcije primjenjivana je planirana doza od 5 $\mu\text{g/kg}$ G-CSF-a približno svakih 12 sati tijekom 5 do 6 dana. Bolesnicima kojima je provedena splenektomija primjenjivana je planirana doza od 5 $\mu\text{g/kg}$ G-CSF jedanput dnevno tijekom 5 do 6 dana. U tih je bolesnika, ako nije došlo do porasta broja bijelih krvnih stanica ili $\text{CD}34^+$ stanica u perifernoj krvi, učestalost primjene doze povećana na svakih 12 sati. Nakon 4 dana primjene G-CSF-a, svi su bolesnici putem supkutane injekcije primili planiranu dozu pleriksafora od 0,24 mg/kg približno 4 do 6 sati prije svake planirane afereze. Afereza se provodila do 3 uzastopna dana kako bi se prikupila ciljna količina stanica potrebna za proizvodnju i za nemodificirane spasonosne $\text{CD}34^+$ stanice. Srednja vrijednost (SD) i medijan (min, maks) broja ciklusa mobilizacije i afereze potrebnih za proizvodnju lijeka Casgevy i prikupljanje spasonosnih $\text{CD}34^+$ stanica iznosili su 1,3 (0,7) odnosno 1 (1; 4).

Kondicioniranje prije terapije

Prije liječenja lijekom Casgevy, svim je bolesnicima provedeno potpuno mijeloablastičsko kondicioniranje busulfanom. Busulfan je primjenjivan intravenski kroz centralni venski kateter, 4 uzastopna dana, u planiranoj početnoj dozi od 3,2 mg/kg na dan jedanput dnevno ili 0,8 mg/kg svakih 6 sati. Razine busulfana u plazmi mjerene su serijskim uzorkovanjem krvi, a doza je podešena tako da se izloženost zadrži u ciljnom rasponu. Za doziranje jedanput dnevno, četverodnevna ciljna kumulativna izloženost busulfanu iznosila je 82 mg*h/l (raspon: od 74 do 90 mg*h/l), što odgovara vrijednosti AUC_{0-24h} od 5000 µM*min (raspon: od 4500 do 5500 µM*min). Za doziranje svakih 6 sati, četverodnevna ciljna kumulativna izloženost busulfanu iznosila je 74 mg*h/l (raspon: od 59 do 89 mg*h/l), što odgovara vrijednosti AUC_{0-6h} od 1125 µM*min (raspon: od 900 do 1350 µM*min).

Prije početka kondicioniranja busulfanom, svi su bolesnici primili profilaksu protiv napadaja lijekovima koji nisu fenitoin. Fenitoin nije upotrijebljen za profilaksu protiv napadaja jer inducira citokrom P450, a to rezultira povećanim klirensom busulfana.

Profilaksa za venookluzivnu bolest jetre / sindrom sinusoidne opstrukcije jetre primijenjena je prema smjernicama ustanove.

Primjena lijeka Casgevy

Casgevy je bolesnicima primijenjen kao intravenska infuzija, s medijanom (min, maks) doze od 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg. Prije infuzije lijeka Casgevy svim su bolesnicima primijenjeni antihistaminik i antipiretik.

Nakon primjene lijeka Casgevy

Ne preporučuje se primjena G-CSF-a u prvih 21 dan nakon infuzije lijeka Casgevy. Budući da je lijek Casgevy autologna terapija, nakon inicijalnog mijeloablastičskog kondicioniranja nisu bili potrebni imunosupresivni lijekovi.

Rezultati djelotvornosti – β-talasemija

Interim analiza je provedena na podacima za 42 bolesnika kojima je primijenjen Casgevy i koji su bili prikladni za analizu primarne djelotvornosti. Skup za analizu primarne djelotvornosti (engl. *primary efficacy set*, PES) definiran je kao svi ispitanici koje se pratilo najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U vrijeme interim analize uključeno je 59 bolesnika, a Casgevy su primila 54 bolesnika. Medijan (min, maks) ukupnog trajanja praćenja iznosio je 22,8 (2,1; 51,1) mjeseci od vremena infuzije lijeka Casgevy.

Djelotvornost lijeka Casgevy ocijenjena je na temelju procjene bolesnika praćenih najmanje 16 mjeseci. Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli neovisnost o transfuziji (engl. *transfusion independence*, TI) u trajanju od 12 uzastopnih mjeseci (TI12), definiranu kao održavanje uprosječne vrijednosti Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzija eritrocita tijekom najmanje 12 uzastopnih mjeseci u bilo kojem trenutku unutar prva 24 mjeseca nakon infuzije lijeka Casgevy u ispitivanju 111, prema procjeni koja je započela 60 dana nakon posljednje transfuzije eritrocita primijenjene kao posttransplantacijska potpora ili za liječenje TDT-a.

Podaci o djelotvornosti prikazani su u tablici 6 i tablici 7. Tablica 6 pokazuje mjeru primarnog ishoda (1) za sve bolesnike uključene u ispitivanje 111 i (2) za sve bolesnike koji su u ispitivanju 111 primili infuziju lijeka Casgevy. Tablica 7 prikazuje mjere sekundarnih ishoda za bolesnike koji su primili infuziju lijeka Casgevy u ispitivanju 111.

Tablica 6.: Primarni ishod djelotvornosti u bolesnika s TDT-om

Mjera primarnog ishoda	Casgevy Uključeni bolesnici* (N = 45) [†]	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju* (N = 42) [‡]
Udio bolesnika koji su postigli TI12 [§] n (%) (95 % CI)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

* Interim analiza provedena na temelju podataka prikupljenih do travnja 2023.

[†] N predstavlja ukupni broj uključenih bolesnika koji su potpisali informirani pristanak, ali ne i bolesnike koji su u vrijeme analize čekali na primanje lijeka Casgevy ili bolesnike u kojih se mjera primarnog ishoda za djelotvornost još nije mogla procijeniti.

[‡] N predstavlja ukupni broj bolesnika u skupu za analizu primarne djelotvornosti (PES), koji čini podskup potpunog skupa podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS). Skupina PES definirana je kao svi bolesnici koji su primili infuziju lijeka Casgevy i koji su praćeni najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U ovu su skupinu uključeni i bolesnici koji su praćeni kraće od 16 mjeseci zbog smrti, u kojih je praćenje prestalo zbog štetnih događaja povezanih s lijekom Casgevy ili bolesnici koji su nakon infuzije lijeka Casgevy neprekidno primali transfuzije eritrocita dulje od 12 mjeseci.

[§] TI12 definiran je kao održana uprosječna koncentracija Hb ≥ 9 g/dl bez transfuzije eritrocita tijekom najmanje 12 uzastopnih mjeseci u bilo kojem trenutku nakon infuzije lijeka Casgevy. Procjena TI12 počinje 60 dana nakon posljednje transfuzije eritrocita primijenjene kao posttransplantacijska potpora ili za liječenje TDT-a.

Tablica 7.: Sekundarni ishodi djelotvornosti u bolesnika s TDT-om

Mjere sekundarnih ishoda	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju* (N = 42) [†]
Trajanje razdoblja neovisnosti o transfuziji u bolesnika koji su postigli TI12 (mjeseci) n medijan (min, maks)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Ukupni Hb (g/dl) u 6. mjesecu n srednja vrijednost (SD) u 24. mjesecu n srednja vrijednost (SD)	42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) u 6. mjesecu n srednja vrijednost (SD) u 24. mjesecu n srednja vrijednost (SD)	42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7)

* Interim analiza provedena na temelju podataka prikupljenih do travnja 2023.

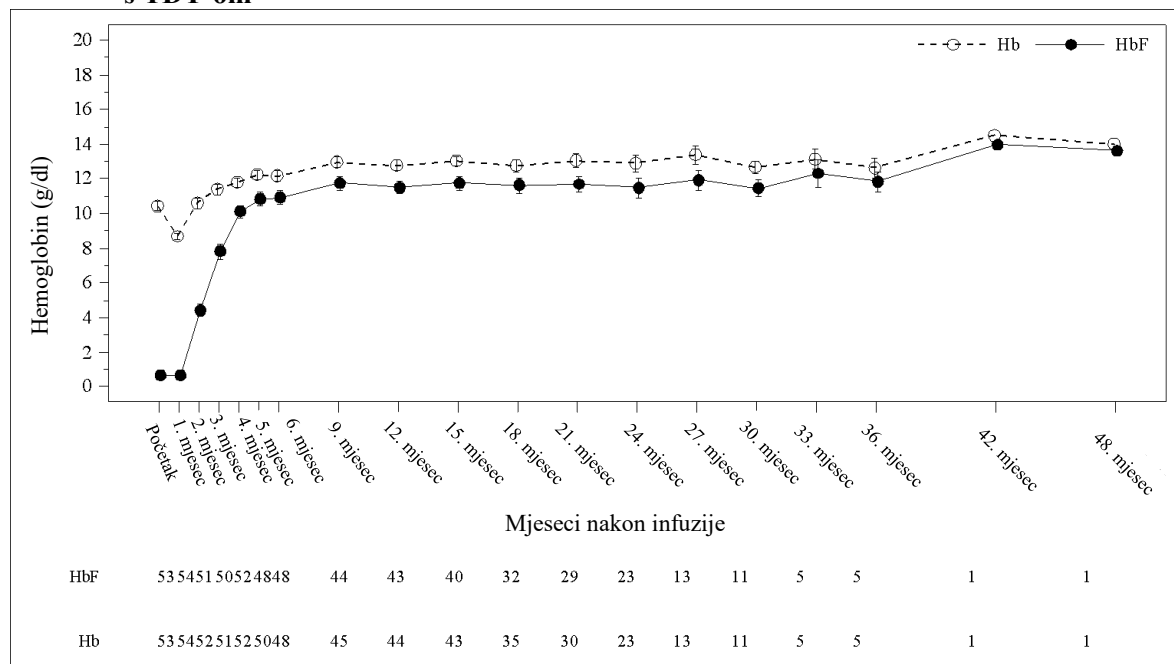
[†] N predstavlja ukupni broj bolesnika u skupu za analizu primarne djelotvornosti (PES), koji čini podskup potpunog skupa podataka za analizu (FAS). Skupina PES definirana je kao svi bolesnici koji su primili infuziju lijeka Casgevy i koji su praćeni najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U ovu su skupinu uključeni i bolesnici koji su praćeni kraće od 16 mjeseci zbog smrti, u kojih je praćenje prestalo zbog štetnih događaja povezanih s lijekom Casgevy ili bolesnici koji su nakon infuzije lijeka Casgevy neprekidno primali transfuzije eritrocita dulje od 12 mjeseci.

SD: standardna devijacija

Svi bolesnici koji su postigli TI12 ostali su neovisni o transfuzijama s medijanom (min, maks) trajanja neovisnosti od 22,3 (13,5; 48,1) mjeseci i normalnim uprosječnim razinama ukupnog Hb (srednja vrijednost [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Medijan (min, maks) vremena do posljednje transfuzije eritrocita u bolesnika koji su postigli TI12 nakon infuzije lijeka Casgevy iznosio je 28 (11; 91) dana. Tri bolesnika nisu postigla TI12. U tih se bolesnika učestalost transfuzija eritrocita s vremenom smanjila, a zatim su između 12,2 i 21,6 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy prestali primali transfuzije, što je u skladu sa sveukupno sporijim hematopoetskim oporavkom.

Razine ukupnog Hb (g/dl) i HbF (g/dl) tijekom vremena prikazane su na slici 1. za sve bolesnike kojima je Casgevy primijenjen za liječenje β -talasemije.

Slika 1.: Srednja vrijednost razina ukupnog Hb (g/dl) i HbF (g/dl) tijekom vremena u bolesnika s TDT-om



Srednje vrijednosti ucrtane su na punoj crti, a srednje vrijednosti za standardnu pogrešku, tj. +SE i -SE ucrtane su na isprekidanoj crti za svaki kontrolni pregled. Ispod slike prikazani su brojevi bolesnika u kojih su vrijednosti bile dostupne na odgovarajućim kontrolnim pregledima.

Povećanja srednje vrijednosti (SD) razina ukupnog Hb i HbF opažene su već u 3. mjesecu nakon infuzije lijeka Casgevy i nastavile su se povećavati do 12,2 (2,0) g/dl odnosno 10,9 (2,7) g/dl u 6. mjesecu. Nakon 6. mjeseca razine ukupnog Hb i HbF održale su se i nadalje, pri čemu je HbF činio $\geq 88\%$ ukupnog Hb.

U svih bolesnika koji su postigli TI12 u ispitivanju 111 ($n = 39$) uprosječne vrijednosti razina ukupnog Hb bile su normalne (28/39 bolesnika, 71,8 %) ili blizu normalnih (11/39 bolesnika, 28,2 %). U bolesnika s razinama blizu normalnih, uprosječne vrijednosti razina ukupnog Hb odnosile su se na 6 muškaraca i 5 žena, s time da su te uprosječne vrijednosti razine ukupnog Hb između $< 0,1$ i $0,7$ g/dl za muškarce i između $< 0,4$ i $1,4$ g/dl za žene bile unutar referentnih graničnih vrijednosti SZO-a za dob i spol.

Analize podskupina u kojima se procjenjivao utjecaj dobi, spola, rase ili genotipa podskupina na mjere ishoda povezane s transfuzijom i hematološke parametre nisu upućivale na razlike nastale zbog tih čimbenika.

Bolest srpastih stanica

Ispitivanje 121 koje još traje, otvoreno je multicentrično ispitivanje s jednom skupinom ispitanika u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost lijeka Casgevy u odraslih i adolescentnih bolesnika s teškom bolešću srpastih stanica. Nakon završetka 24-mjesečnog praćenja u ispitivanju 121, bolesnicima je ponuđeno da se uključe u ispitivanje 131, dugoročno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti koje je još u tijeku.

Bolesnici su bili prikladni za sudjelovanje ako su u anamnezi imali najmanje 2 događaja teške vazookluzivne krize (engl. *vaso-occlusive crisis*, VOC) godišnje unutar 2 godine prije probira, što je bilo definirano kao:

- događaj akutne boli koji je zahtijevao odlazak u zdravstvenu ustanovu i primjenu lijeka protiv bolova (opioida ili intravenskih nesteroidnih protuupalnih lijekova [NSAIL]) ili transfuzije eritrocita
- akutni sindrom prsnog koša
- prijelaz u trajanju > 2 sata koji je zahtijevao odlazak u zdravstvenu ustanovu
- sekvestracija slezene.

Bolesnici s genotipom Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} i Hb^{S/β⁺} bili su prikladni za uključanje u ispitivanje. Osim toga, bolesnicima je rezultat procjene opće tjelesne aktivnosti na ljestvici Lanskyja ili Karnofskyja morao iznositi ≥ 80 %.

Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali dostupnog donora hematopoetskih matičnih stanica s podudarnim HLA-om. Bolesnici su bili isključeni ako su imali uznapredovalu bolest jetre, neliječenu bolest Moyamoya u anamnezi ili prisutnu bolest Moyamoya koja, po mišljenju ispitivača, predstavlja za bolesnika rizik od krvarenja. Bolesnici u dobi od 12 do 16 godina morali su imati normalan transkranijalni dopler (TCD), a bolesnici u dobi od 12 do 18 godina bili su isključeni ako su u anamnezi imali zabilježena odstupanja u provedenom TCD-u u srednjoj cerebralnoj arteriji i unutarnjoj karotidnoj arteriji.

Od 58 bolesnika koji su u ispitivanju 121 započeli mobilizaciju, 11 bolesnika (19,0 %) prekinulo je sudjelovanje nakon početka mobilizacije i afereze, a prije primjene lijeka Casgevy. Šest bolesnika (10,3 %) nije doseglo minimalnu dozu. Pet bolesnika (8,6 %) prekinulo je sudjelovanje zbog nesuradljivosti, povučenog pristanka ili zato što više nisu ispunjavali uvjete ispitivanja.

Ključni demografski podaci i početne značajke (1) svih bolesnika uključenih u ispitivanje 121 i (2) svih bolesnika koji su primili infuziju lijeka Casgevy u ispitivanju 121 prikazani su u tablici 8. u nastavku.

Tablica 8.: Demografski podaci i početne značajke u ispitivanju 121

Demografske karakteristike i značajke bolesti	Casgevy Uključeni bolesnici (N = 63)*	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju (N = 43)†
Dob (godine), n (%)		
odrasli (≥ 18 i ≤ 35 godina)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
adolescenti (≥ 12 i < 18 godina)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
sve dobne skupine (≥ 12 i ≤ 35 godina)		
medijan (min, maks)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Spol (n, %)		
muškarci	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
žene	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Rasna pripadnost, n (%)		
crnci ili Afroamerikanci	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
bijelci	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
drugo	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotip 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 %)
Anualizirana stopa teških VOC-ova u 2 godine prije uključenja u ispitivanje (događaji/godina)		
medijan (min, maks)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)

Demografske karakteristike i značajke bolesti	Casgevy Uključeni bolesnici (N = 63)*	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju (N = 43)†
Anualizirana stopa hospitalizacija zbog teških VOC-ova u 2 godine prije uključenja u ispitivanje (događaji/godina) medijan (min, maks)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Anualizirano trajanje hospitalizacije zbog teških VOC-ova u 2 godine prije uključenja u ispitivanje (dani/godina) medijan (min, maks)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Anualizirani broj jedinica eritrocita primijenjenih zbog indikacija povezanih sa SCD-om u 2 godine prije uključenja u ispitivanje (jedinice/godina) medijan (min, maks)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N predstavlja ukupni broj uključenih bolesnika koji su potpisali informirani pristanak.

† Interim analiza provedena na temelju podataka prikupljenih do travnja 2023. za 43 bolesnika kojima je primijenjen lijek Casgevy i 4 bolesnika koji su čekali na infuziju lijeka Casgevy.

‡ Za bolesnike s drugim genotipovima nema dostupnih podataka.

Mobilizacija i afereza

Tijekom najmanje 8 tjedana prije planiranog početka mobilizacije bolesnicima je provedena transfuzija za zamjenu eritrocita ili jednostavna transfuzija, i te su se transfuzije nastavile provoditi do početka mijeloablacijskog kondicioniranja. Razine HbS održavale su se na vrijednosti < 30 % ukupnog Hb, dok se koncentracija ukupnog Hb održavala na ≤ 11 g/dl.

Radi mobilizacije matičnih stanica za aferezu, bolesnici u ispitivanju 121 primili su supkutanom injekcijom planiranu dozu pleriksafora od 0,24 mg/kg približno 2 do 3 sata prije svake planirane afereze. Afereza se provodila do 3 uzastopna dana kako bi se prikupila ciljna količina stanica za proizvodnju i za nemodificirane spasonosne CD34⁺ stanice. Medijan (min, maks) i srednja vrijednost (SD) broja ciklusa mobilizacije i afereze potrebnih za proizvodnju lijeka Casgevy i za prikupljanje spasonosnih CD34⁺ stanica iznosili su 2 (1; 6) odnosno 2,21 (1,30).

Kondicioniranje prije terapije

Prije nego što su primili Casgevy svim je bolesnicima provedeno potpuno mijeloablacijsko kondicioniranje busulfanom. Busulfan je primjenjivan 4 uzastopna dana, intravenski kroz centralni venski kateter, u planiranoj početnoj dozi od 3,2 mg/kg na dan jedanput dnevno ili 0,8 mg/kg svakih 6 sati. Razine busulfana u plazmi mjerene su serijskim uzorkovanjem krvi, a doza je podešena tako da se izloženost zadrži u ciljnom rasponu. Za doziranje jedanput dnevno, četverodnevna ciljna kumulativna izloženost busulfanu iznosila je 82 mg*h/l (raspon: od 74 do 90 mg*h/l), što odgovara vrijednosti AUC_{0-24h} od 5000 μ M*min (raspon: od 4500 do 5500 μ M*min). Za doziranje svakih 6 sati, četverodnevna ciljna kumulativna izloženost busulfanu iznosila je 74 mg*h/l (raspon: od 59 do 89 mg*h/l), što odgovara vrijednosti AUC_{0-6h} od 1125 μ M*min (raspon: od 900 do 1350 μ M*min).

Prije početka kondicioniranja busulfanom svi su bolesnici primili profilaksu protiv napadaja lijekovima koji nisu fenitoin. Fenitoin nije upotrijebljen za profilaksu protiv napadaja jer inducira citokrom P450, a to rezultira povećanim klirensom busulfana.

Profilaksa za venookluzivnu bolest jetre / sindrom sinusoidne opstrukcije jetre primijenjena je prema smjernicama regije i ustanove.

Primjena lijeka Casgevy

Lijek Casgevy primijenjen je kao intravenska infuzija s medijanom (min, maks) doze od 4,0 (od 2,9 do 14,4) $\times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg. Prije infuzije lijeka Casgevy, svim je bolesnicima primijenjen antihistaminik i antipiretik.

Nakon primjene lijeka Casgevy

Ne preporučuje se primjena G-CSF-a unutar prvih 21 dan nakon infuzije lijeka Casgevy. Budući da je lijek Casgevy autologna terapija, nakon inicijalnog mijeloablacijskog kondicioniranja nisu bili potrebni imunosupresivni lijekovi.

Rezultati djelotvornosti - bolest srpastih stanica

Interim analiza je provedena na podacima za 29 bolesnika kojima je primijenjen lijek Casgevy i koji su bili prikladni za analizu primarne djelotvornosti. Skup za analizu primarne djelotvornosti (PES) definiran je kao svi bolesnici koje se pratilo najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U vrijeme interim analize bila su uključena 63 bolesnika, a Casgevy su primila 43 bolesnika. Medijan (min, maks) ukupnog trajanja praćenja iznosio je 17,5 (1,2; 46,2) mjeseci od vremena infuzije lijeka Casgevy.

Djelotvornost lijeka Casgevy temeljila se na procjeni bolesnika praćenih najmanje 16 mjeseci. Mjera primarnog ishoda bio je udio bolesnika u kojih u bilo kojem trenutku u prva 24 mjeseca nakon infuzije lijeka Casgevy u ispitivanju 121 nije zabilježena nijedna teška venookluzivna kriza tijekom najmanje 12 uzastopnih mjeseci (VF12, primarna mjera ishoda djelotvornosti). Za ovu mjeru ishoda, teška venookluzivna kriza (VOC) definirana je kao jedno od sljedećeg: (a) događaj akutnog bola koji je zahtijevao odlazak u zdravstvenu ustanovu i primjenu lijeka protiv bolova (opioida ili intravenskih nesteroidnih protuupalnih lijekova [NSAIL]) ili transfuzije eritrocita), (b) akutni sindrom prsnog koša, (c) priapizam koji traje > 2 sata i zahtijeva odlazak u zdravstvenu ustanovu, (d) sekvestracija slezene. Također je procijenjen udio bolesnika kojima nije bila potrebna hospitalizacija zbog teškog VOC-a tijekom najmanje 12 uzastopnih mjeseci (HF12, ključna sekundarna mjera ishoda). Procjena VF12 i HF12 počela je 60 dana nakon posljednje transfuzije eritrocita primijenjene kao posttransplantacijska potpora ili za liječenje SCD-a.

Podaci o djelotvornosti prikazani su u tablici 9 i tablici 10. Tablica 9 pokazuje mjeru primarnog ishoda (1) za sve bolesnike uključene u ispitivanje 121 i (2) za sve bolesnike koji su u ispitivanju 121 primili infuziju lijeka Casgevy. Tablica 10 prikazuje mjere sekundarnih ishoda za sve bolesnike koji su primili infuziju lijeka Casgevy u ispitivanju 121.

Tablica 9.: Primarni ishodi djelotvornosti u bolesnika sa SCD-om

Mjera primarnog ishoda	Casgevy Uključeni bolesnici* (N = 46) [†]	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju* (N = 29) [‡]
Udio bolesnika koji su postigli VF12 (%) [§] n (%) 95 % CI	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

* Interim analiza provedena na temelju podataka prikupljenih do travnja 2023.

[†] N predstavlja ukupni broj uključenih bolesnika koji su potpisali informirani pristanak, ali ne i bolesnike koji su u vrijeme interim analize čekali na primanje lijeka Casgevy ili bolesnike u kojih je doza primijenjena ali se mjera primarnog ishoda za djelotvornost u njih još nije mogla procijeniti.

[‡] N predstavlja ukupni broj bolesnika u skupu za analizu primarne djelotvornosti (PES), koji čini podskup potpunog skupa podataka za analizu (FAS). Skupina PES definirana je kao svi bolesnici koji su primili infuziju lijeka Casgevy i koji su praćeni najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U ovu su skupinu uključeni i bolesnici koji su praćeni kraće od 16 mjeseci zbog smrti, u kojih je praćenje prestalo zbog štetnih događaja povezanih s lijekom Casgevy ili bolesnici koji su nakon infuzije lijeka Casgevy neprekidno primali transfuzije eritrocita dulje od 12 mjeseci.

[§] VF12 definiran je kao razdoblje od najmanje 12 uzastopnih mjeseci bez teškog VOC-a nakon infuzije lijeka Casgevy. Procjena VF12 počinje 60 dana nakon posljednje transfuzije eritrocita primijenjene kao posttransplantacijska potpora ili za liječenje SCD-a.

Tablica 10.: Sekundarni ishodi djelotvornosti u bolesnika sa SCD-om

Mjere sekundarnih ishoda	Casgevy Bolesnici koji su primili infuziju* (N = 29) [†]
Udio bolesnika kojima nije bila potrebna hospitalizacija zbog teškog VOC-a najmanje 12 mjeseci (HF12) (%) [‡] n (%) 95 % CI	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Razdoblje bez teškog VOC-a u bolesnika koji su postigli VF12 (mjeseci) n medijan (min, maks)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Udio bolesnika u kojih se HbF $\geq$ 20 % u vrijeme analize održao najmanje 3, 6 i 12 mjeseci (%) n % (95 % CI)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Ukupni Hb (g/dl) u 6. mjesecu n srednja vrijednost (SD) u 24. mjesecu n srednja vrijednost (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Udio ukupnog Hb sadržanog u HbF (%) u 6. mjesecu n srednja vrijednost (SD) u 24. mjesecu n srednja vrijednost (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

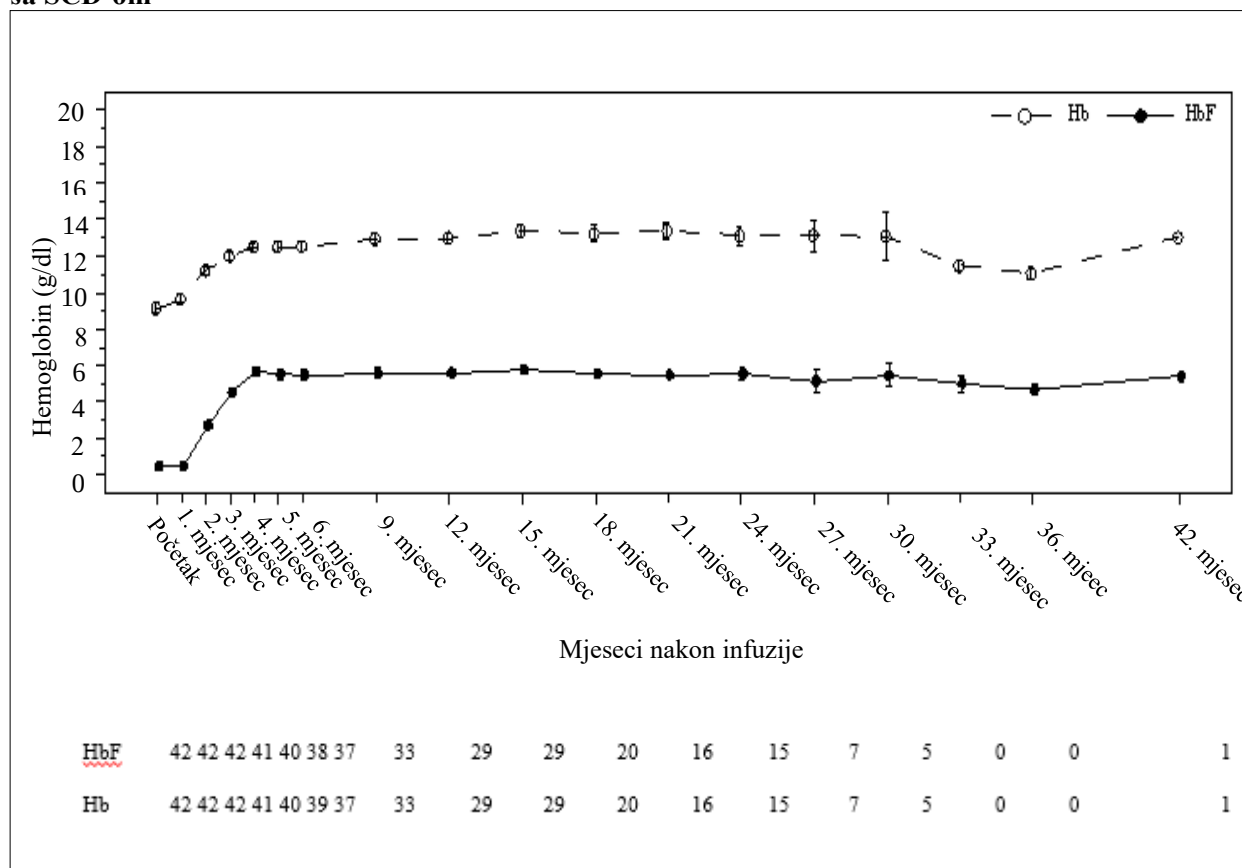
* Interim analiza provedena na temelju podataka prikupljenih do travnja 2023.

[†] N predstavlja ukupni broj bolesnika u skupu za analizu primarne djelotvornosti (PES), koji čini podskup potpunog skupa podataka za analizu (FAS). Skupina PES definirana je kao svi bolesnici koji su primili infuziju lijeka Casgevy i koji su praćeni najmanje 16 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. U ovu su skupinu uključeni i bolesnici koji su praćeni kraće od 16 mjeseci zbog smrti, u kojih je praćenje prestalo zbog štetnih događaja povezanih s lijekom Casgevy ili bolesnici koji su nakon infuzije lijeka Casgevy neprekidno primali transfuzije eritrocita dulje od 12 mjeseci.

[‡] HF12 je definiran kao vrijeme bez hospitalizacije povezane s teškim VOC-om održano najmanje 12 mjeseci nakon infuzije lijeka Casgevy. Procjena HF12 počinje 60 dana nakon posljednje transfuzije eritrocita primijenjene kao posttransplantacijska potpora ili za liječenje SCD-a.

Razine ukupnog Hb (g/dl) i HbF (g/dl) tijekom vremena prikazane su na slici 2. za sve bolesnike kojima je Casgevy primijenjen za liječenje bolesti srpastih stanica.

Slika 2.: Srednja vrijednost razina ukupnog Hb (g/dl) i HbF (g/dl) tijekom vremena u bolesnika sa SCD-om



Srednje vrijednosti ucrtane su na punoj crti, a srednje vrijednosti za standardnu pogrešku, tj. +SE i -SE ucrtane su na isprekidanoj crti za svaki kontrolni pregled. Ispod slike prikazani su brojevi bolesnika u kojih su vrijednosti bile dostupne na odgovarajućim kontrolnim pregledima.

Povećanja srednje vrijednosti (SD) razina ukupnog Hb opažene su već u 3. mjesecu nakon infuzije lijeka Casgevy, nastavile su se povećavati do 12,5 (1,8) g/dl u 6. mjesecu, a održale su se i poslije toga.

Srednja vrijednost (SD) udjela Hb koji čini HbF iznosila je 43,2 % (7,6 %) u 6. mjesecu i održala se i poslije toga.

Dosljedno s porastom razina HbF, srednja vrijednost (SD) udjela cirkulirajućih eritrocita koji su izražavali HbF (F-stanice) u 3. mjesecu iznosila je u svih bolesnika kojima je primijenjena doza 70,4 % (14,0 %) i nastavila se povećavati tijekom vremena do 93,9 % (12,6 %) u 6. mjesecu, s time da su razine i kasnije ostale stabilne, što upućuje na održanu pancelarnu ekspresiju HbF.

Analize podskupina u kojima se procjenjivao utjecaj dobi, spola, rase ili genotipa podskupina na mjere ishoda povezane s VOC-om i hematološke parametre nisu upućivale na razlike nastale zbog tih čimbenika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Casgevy u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u β -talasemiji i bolesti srpastih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren prema shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Casgevy je lijek za autolognu staničnu terapiju koji se sastoji od CD34⁺ stanica, uređenih *ex vivo* sustavom CRISPR/Cas9. Zbog prirode lijeka Casgevy, konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Casgevy je lijek na bazi stanica CD34⁺ uređenih pomoću tehnologije CRISPR/Cas9; stoga konvencionalna ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti, toksičnosti za plodnost, reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu provedena.

Toksikološke značajke procijenjene su u subletalno ozračenih, imunodeficientnih NSG miševa kojima je primjenjivana doza od $3,33 \times 10^7$ uređenih CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine. U tom 20-tjednom ispitivanju nisu nađeni dokazi toksičnosti ciljnih organa ili tumorogenosti.

Tijekom nekliničkog razvoja lijeka, mogućnost da je uređivanje gena djelovalo izvan ciljnog mjesta procijenjena je za više od 5000 mjesta, uključujući ona određena na temelju ljudske genetičke varijabilnosti. U zdravih darivatelja i bolesnika s uređenim CD34⁺ stanicama nisu opažena uređivanja izvan ciljnog mjesta. U nekliničkom ispitivanju provedenom nakon stavljanja lijeka u promet (ispitivanje U270) procijenjena su 33 dodatna mjesta koja su „kandidati“ za uređivanja gena izvan ciljnog mjesta, a određena su na temelju prisutnih genskih varijacija. Na 32 od tih mjesta u uređenim CD34⁺ stanicama bolesnika nisu opažene promjene izvan ciljnog mjesta. Na jednom je mjestu djelovanje uređivanja gena izvan ciljnog mjesta bilo posljedica varijante alela manje učestalosti prisutne u 3 od 91 uzorka bolesnika (3,3 %). Ta varijanta dovodi do veznog motiva (engl. *binding motif*) za Cas9 ribonukleoproteinski kompleks u intronskoj regiji gena koji kodira karbamoil fosfat sintetazu 1 (engl. *carbamoyl-phosphate synthetase 1*, CPS1). Uređivanje izvan ciljnog mjesta opaženo je kod alela niske frakcije (≤ 1 %) i uključilo je balansiranu inverziju ($< 0,25$ %). Ne očekuje se da će uređivanje gena u tom alelu manje učestalosti imati štetne učinke u bolesnika jer se mjesto neplaniranog uređivanja nalazi unutar introna i CPS1 nije izražen u hematopoetskim stanicama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CryoStor CS5 (sadrži dimetilsulfoksid i dekstran 40)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine na ≤ -135 °C

Odmrznut

20 minuta na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek Casgevy mora se čuvati i prevoziti u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -135 °C), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju.

Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Casgevy se isporučuje u krioprezerviranim bočicama izrađenim od cikličkih olefinskih kopolimera. Jedna bočica sadrži od 1,5 do 20 ml lijeka Casgevy.

Bočice su pakirane u kartonskoj kutiji. Jedna kutija može sadržavati do 9 bočica. Kutija sadrži varijabilni broj bočica, ovisno o dozi potrebnoj za pojedinog bolesnika.

Od mjesta proizvodnje do spremišta u zdravstvenoj ustanovi, Casgevy se prevozi u prijenosnom kriogenom spremniku. Jedan kriogeni spremnik može sadržavati nekoliko kutija u kojima se nalazi više bočica, a sve su namijenjene jednom određenom bolesniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

Lijek nemojte uzorkovati, mijenjati ni ozračivati. Ozračivanjem bi lijek mogao postati neaktivan.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Casgevy zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Dostava i čuvanje lijeka Casgevy

- Casgevy se u zdravstvenu ustanovu dostavlja u plinovitoj fazi tekućeg dušika.
- Provjerite identifikacijske podatke bolesnika na naljepnici/naljepnicama lijeka i u listu s informacijama o seriji (LIS).
- Čuvajte u plinovitoj fazi tekućeg dušika na temperaturi $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ dok ne budete spremni za odmrzavanje i primjenu.

Priprema prije primjene

Priprema za infuziju

- Uskladite vrijeme odmrzavanja lijeka Casgevy s vremenom primjene infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i uskladite početak odmrzavanja tako da lijek Casgevy bude pripremljen za infuziju kada je i bolesnik spreman, jer se Casgevy mora primijeniti u roku od 20 minuta od odmrzavanja bočice. Odmrzavajte i infundirajte sadržaj bočica jednu za drugom.
- Prije odmrzavanja provjerite podudara li se identitet bolesnika s podacima navedenim na bočici/bočicama lijeka Casgevy. Nemojte vaditi bočice lijeka Casgevy iz kriopohrane ako se podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne podudaraju s podacima bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Doza lijeka Casgevy, specifična za bolesnika, može se nalaziti u jednoj ili više krioprezerviranih bočica. Na temelju popratnog lista s informacijama o seriji lijeka (LIS) provjerite broj bočica i uvjerite se da je datum na svakoj bočici unutar roka valjanosti.
- Prije odmrzavanja pregledajte svaku bočicu da na njoj nema lomova ili pukotina. Ako je cjelovitost bočice ugrožena, nemojte primijeniti njezin sadržaj.
- Sastavite pribor potreban za odmrzavanje i izvlačenje lijeka iz bočice/a. Osim vodene kupelji, pribor je za jednokratnu upotrebu. Pribor u nastavku sastavite u količini dovoljnoj za primjenu svih bočica:
 - vodena kupelj
 - alkoholne maramice
 - priključak za bočicu (omogućuje izvlačenje bez igle)
 - filter od nehrđajućeg čelika od 18 mikrona
 - luer lock štrcaljka od 30 ml

- o 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekcije (za svaku bočicu potrebno je od 5 do 10 ml)
- o luer lock štrcaljka od 10 ml za ispiranje 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.

Odmrzavanje bočica lijeka Casgevy

- Ako dozu čini nekoliko bočica, odmrzavajte i primijenite bočice jednu za drugom. Dok se odmrzava jedna bočica, preostale bočice moraju ostati u kriopohrani na temperaturi $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Svaku bočicu odmrzavajte na 37°C pomoću vodene kupelji. Pazite da temperatura vode u kupelji ne prelazi 40°C .
- Svaku bočicu odmrzavajte tako da bočicu uhvatite za vrat i blagim je pokretima mućkate u desnu pa u lijevu stranu. To može trajati između 10 i 15 minuta.
- Ne ostavljajte bočicu bez nadzora tijekom odmrzavanja.
- Odmrzavanje je završeno kad se u bočici više ne primjećuju kristalići leda.
- Čim se odmrzavanje završi, izvadite bočicu iz vodene kupelji.
- Odmrznuti lijek mora izgledom biti prozirna disperzija stanica bez prisutnih stranih čestica.
- Infundirajte u roku od 20 minuta od odmrzavanja.
- Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Primjena lijeka Casgevy

Casgevy je samo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se podudarati s podacima navedenim na bočici/bočicama lijeka Casgevy. Nemojte infundirati Casgevy ako se podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne podudaraju s podacima bolesnika kojemu je lijek namijenjen.

Bolesnikova doza može uključivati nekoliko bočica. Primijeniti se moraju sve bočice. Infuzijom se mora primijeniti cjelokupni volumen svake bočice. Ako doza uključuje više od jedne bočice, najprije primijenite cjelokupni sadržaj jedne bočice, a zatim odmrznite i primijenite sljedeću bočicu.

Pričvršćivanje priključka i filtra na bočicu

- Uklonite kapicu s bočice, očistite septum bočice alkoholnom maramicom.
- Uklonite kapicu sa šiljka priključka za bočicu.
- Palcem i kažiprstom i jedne i druge ruke gurnite priključak u septum bočice, pritišćući jednakim pritiskom dok ne čujete da je škljocnulo.
- Povucite priključak tako da osjetite da je učvršćen.
- Pričvrstite filter na priključak za bočicu.

Izvlačenje lijeka Casgevy iz bočice

- Pričvrstite praznu štrcaljku od 30 ml na filter.
- Izvucite cjelokupni sadržaj bočice.
- Uklonite s filtra napunjenu štrcaljku i odložite je.
- U praznu štrcaljku od 10 ml uvucite 5 – 10 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije.
- Pričvrstite štrcaljku napunjenu otopinom natrijevog klorida na filter.
- Ubrizgajte otopinu natrijevog klorida u bočicu lijeka Casgevy i uklonite praznu štrcaljku s filtra. Bacite praznu štrcaljku.
- Štrcaljku napunjenu lijekom pričvrstite na filter.
- Izvucite sadržaj bočice u štrcaljku s lijekom, a zatim uklonite štrcaljku s filtra.
- Naljepnicu s podacima o lijeku / identifikacijskim podacima bolesnika možete odlijepiti s lista s informacijama o seriji (LIS) i prilijepiti na štrcaljku.

Primjena lijeka Casgevy kroz centralni venski kateter

- Casgevy se mora primijeniti u roku od 20 minuta od odmrzavanja.
- Prije infuzije sadržaja svake bočice, bolesnikove identifikacijske podatke moraju uz bolesnikov ležaj provjeriti i potvrditi dvije osobe.
- Casgevy se primjenjuje kao intravenski bolus (brza intravenska injekcija).
- Ukupni volumen lijeka Casgevy primijenjen unutar jednog sata ne smije biti veći od 2,6 ml/kg.
- Pri infuziji lijeka Casgevy nemojte upotrijebiti ugrađeni filter.
- Nakon primjene svake bočice lijeka Casgevy, isperite primarnu liniju 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.

Ponovite ove korake za svaku preostalu bočicu.

Nakon primjene lijeka Casgevy

- Od infuzije prve bočice lijeka Casgevy pa do 2 sata nakon infuzije posljednje bočice, pratite vitalne znakove svakih 30 minuta.
- Poslije infuzije lijeka Casgevy treba se pridržavati standardnih postupaka za liječenje bolesnika nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.
- Ozračite svaki krvni pripravak koji je potreban u prva 3 mjeseca nakon infuzije lijeka Casgevy.
- Ovi bolesnici nikada ne smiju darivati krv, organe, tkiva ili stanice.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Casgevy moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Casgevy (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1787/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. veljače 2024.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. veljače 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Sjedinjene Američke Države

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije primjene lijeka Casgevy (eksagamglogen autotemcel) u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i format edukacijskog programa.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Casgevy stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, primjenjivati ili nadzirati primjenu lijeka Casgevy, imaju pristup ili dobiju sljedeća 2 edukacijska paketa kojima je cilj istaknuti važne identificirane i potencijalne rizike lijeka Casgevy. Ti će paketi biti prevedeni na odgovarajuće jezike kako bi se osiguralo da liječnici i bolesnici razumiju predložene mjere za smanjenje rizika:

• Edukacijski materijal za liječnike uključuje

- vodič za zdravstvene radnike
- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za bolesnike/njegovatelje
- karticu za bolesnika.

• Paket informacija za bolesnike uključuje

- vodič za bolesnike/njegovatelje
- karticu za bolesnika
- uputu o lijeku.

• Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Zdravstveni radnik treba upozoriti bolesnike koji se liječe lijekom Casgevy na važan identificirani rizik od odgođenog usađivanja trombocita, važan potencijalni rizik od neuspjelog usađivanja neutrofila i rizik od onkogeneze povezane s uređivanjem gena te ih upoznati s detaljima o tome kako se ti rizici mogu minimizirati.

Kada predlaže Casgevy kao mogućnost liječenja, a prije donošenja odluke o liječenju, zdravstveni radnik mora objasniti koristi i rizike lijeka Casgevy, uključujući sljedeće:

- Odgođeno usađivanje trombocita.
 - Potrebno je pratiti broj trombocita i liječiti prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. Određivanje broja krvnih stanica i drugo odgovarajuće

testiranje treba razmotriti čim se pojave klinički simptomi koji mogu upućivati na krvarenje.

- Bolesnike treba upozoriti na rizik od odgođenog usađivanja trombocita, na koje simptome i znakove treba obratiti pozornost jer mogu ukazivati na krvarenje, i na potrebu da potraže liječničku pomoć ako im se pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi koji upućuju na krvarenje.

o Neuspjelo usađivanje neutrofila

- U bolesnika je potrebno pratiti apsolutni broj neutrofila i pojavu infekcija te ih liječiti prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. U slučaju neuspjelog usađivanja neutrofila, bolesniku je potrebno primijeniti infuziju nemodificiranih spasonosnih CD34⁺ stanica.
- Bolesnike je potrebno upoznati s činjenicom da će im u slučaju neuspjelog usađivanja neutrofila nakon terapije lijekom Casgevy biti potrebna infuzija rezervnih CD34⁺ stanica i da neće imati koristi od liječenja lijekom Casgevy, a i dalje će biti izloženi mogućim dugotrajnim rizicima.

o Onkogeneza povezana s uređivanjem gena

- Onkogeneza povezana s uređivanjem gena predstavlja teoretski rizik. Nakon liječenja lijekom Casgevy, bolesnike treba pratiti jedanput godišnje (uključujući kompletnu krvnu sliku) prema standardnim smjernicama i prosudbi liječnika. Ako se uzimaju uzorci krvi i koštane srži za dijagnozu hematološkog maligniteta, potrebno je uzeti dodatni uzorak koji će analizirati nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi se, u slučaju da se malignitet potvrdi, procijenila povezanost maligniteta s liječenjem lijekom Casgevy.
- Bolesnike treba upozoriti na to da postoji teoretski rizik od onkogeneze povezane s uređivanjem gena i na potrebu da potraže liječničku pomoć ako se pojave ti znakovi i simptomi mijelodisplazije, leukemije i limfoma.

o Zdravstveni radnik treba bolesnicima/njegovateljima dati karticu s upozorenjima za bolesnika i vodič za bolesnike/njegovatelje.

o Budući da su informacije o dugotrajnim učincima ograničene, potiče se sudjelovanje u dugoročnom ispitivanju na temelju registra bolesnika kojim se procjenjuje dugoročna sigurnost i učinkovitost lijeka u bolesnika koji su primili Casgevy za liječenje TDT-a ili SCD-a. Zdravstveni radnik treba podsjetiti bolesnike na to da je važno da se uključe u 15-godišnje ispitivanje dugotrajnih učinaka na temelju registra bolesnika i reći im kako mogu doći do dodatnih informacija.

• **Kartica s upozorenjima za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:**

- o Ovom se karticom zdravstvene radnike obavještava da je bolesnik primio infuziju lijeka Casgevy.
- o Bolesnik mora pokazati svoju karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri na svakom liječničkom pregledu.
- o Bolesnik mora napraviti pretrage krvi kako ga je uputio liječnik.
- o Bolesnik mora potražiti liječnički savjet u slučaju bilo kakvog znaka niske razine trombocita ili leukocita: jake glavobolje, neuobičajenog stvaranja modrica, produljenog krvarenja ili krvarenja bez ozljede (kao što je krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krv u mokraći, stolici ili povraćenom sadržaju ili iskašljavanje krvi), vrućice, zimice ili infekcije.
- o Postoji teoretski rizik od raka krvi. Bolesnik mora potražiti liječnički savjet u slučaju znakova kao što su umor, neobjašnjiva vrućica, noćna znojenja, neobjašnjiv gubitak na težini, česte infekcije, nedostatak zraka ili oticanje limfnih čvorova.

- **Vodič za bolesnike/njegovatelje** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

U vodiču se objašnjava važnost potpunog poznavanja rizika i koristi koje uključuje liječenje lijekom Casgevy i navodi činjenica o ograničenosti informacija o dugotrajnim učincima.

Stoga će liječnik, prije donošenja odluke o započinjanju terapije, bolesnika/njegovatelja upoznati sa sljedećim:

- kako se može prepoznati i minimizirati važan identificirani rizik od odgođenog usađivanja trombocita i važan potencijalni rizik od neuspjelog usađivanja neutrofila, uključujući potrebu redovitog praćenja trombocita i neutrofila na temelju redovitih krvnih pretraga, sve dok se njihov broj ne vrati na sigurnu razinu
- objasniti da postoji teoretski rizik od onkogeneze povezane s uređivanjem gena i ukazati na potrebu godišnjeg praćenja
- objasniti da će bolesnik u slučaju neuspjelog usađivanja neutrofila nakon liječenja lijekom Casgevy primiti nemodificirane spasonosne stanice, čime bolesnik neće imati koristi od lijeka Casgevy, a bit će i dalje izložen mogućim dugotrajnim rizicima
- objasniti da je potrebno potražiti liječnički savjet na svaki znak malog broja trombocita: jake glavobolje, neuobičajenog stvaranja modrica, produljenog krvarenja ili krvarenja bez ozljede (kao što je krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krv u mokraći, stolici ili povraćanom sadržaju ili iskašljavanje krvi)
- objasniti da bolesnik mora potražiti liječnički savjet na svaki znak malog broja leukocita: vrućice, zimice ili infekcije
- budući da rak krvi predstavlja teoretski rizik, savjetovati bolesniku da potraži liječnički savjet na svaki znak raka krvi kao što je umor, neobjašnjiva vrućica, noćna znojenja, neobjašnjiv gubitak na težini, česte infekcije, nedostatak zraka ili oticanje limfnih čvorova
- bolesnik će dobiti karticu za bolesnika koju je potrebno pokazati liječniku ili medicinskoj sestri na svim liječničkim pregledima
- objasniti da su informacije o dugotrajnim učincima lijeka Casgevy ograničene i da je stoga važno sudjelovati u ispitivanju na temelju registra bolesnika radi dugotrajnog praćenja od 15 godina.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Radi daljnje karakterizacije dugoročne sigurnosti i djelotvornosti eksagamglogen autotemcela u bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) i bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je provesti i dostaviti podatke ispitivanja na temelju podataka iz registra, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31. prosinca 2043.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti konačne rezultate ispitivanja 111, ispitivanja faze 1/2/3, u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene jednokratne doze eksagamglogen autotemcela u ispitanika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji.	31. kolovoza 2026.
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti konačne rezultate ispitivanja 121, ispitivanja faze 1/2/3, u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene jednokratne doze eksagamglogen autotemcela u ispitanika s teškom bolešću srpastih stanica.	31. kolovoza 2026.
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti konačne rezultate ispitivanja 151, ispitivanja faze 3, u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene jednokratne doze eksagamglogen autotemcela u pedijatrijskih bolesnika s teškom bolešću srpastih stanica u dobi između 2 i 11 godina.	31. prosinca 2027.
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) i teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti rezultate interim analize provedene za ispitivanje 161, ispitivanje faze 3b, u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene jednokratne doze eksagamglogen autotemcela u ispitanika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji ili teškom bolešću srpastih stanica.	31. prosinca 2027.
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti konačne rezultate ispitivanja 171, ispitivanja faze 3, u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene jednokratne doze eksagamglogen autotemcela u ispitanika s teškom bolešću srpastih stanica, genotipa β^S/β^C .	30. lipnja 2032.
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) i teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je provesti i dostaviti rezultate interim analize ispitivanja provedenog na temelju podataka iz registra, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Izvješće interim analize: 31. prosinca 2027. Izvješća o napretku: uz godišnju obnovu odobrenja
Kako bi se potvrdile sigurnost i djelotvornost eksagamglogen autotemcela u bolesnika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji (TDT) i teškom bolešću srpastih stanica (SCD) u dobi od 12 i više godina, nositelj odobrenja dužan je dostaviti rezultate interim analize provedene za ispitivanje 131, dugoročnog otvorenog praćenja u kojem se procjenjuju sigurnost i djelotvornost primjene eksagamglogen autotemcela tijekom 15 godina u ispitanika s β -talasemijom ovisnom o transfuziji ili teškom bolešću srpastih stanica liječenih eksagamglogen autotemcelom u prethodnim kliničkim ispitivanjima.	Izvješća interim analize: 31. kolovoza 2026. i 31. kolovoza 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Casgevy 4 – 13×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
eksagamglogen autotemcel (CD34⁺ stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske CD34⁺ stanice uređene u regiji pojačivača specifičnog za eritroid u genu *BCL11A*.
Jedna bočica sadrži 4 - 13×10^6 stanica/ml.
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

CryoStor CS5 (sadrži dimetilsulfoksid i dekstran 40). Više podataka vidjeti u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

od 1,5 do 20 ml po bočici

Za broj bočica i CD34⁺ stanica po bočici za primjenu u ovoga bolesnika, vidjeti list s informacijama o seriji.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice čuvati u kutiji na $\leq -135^{\circ}\text{C}$ dok ne budu spremne za odmrzavanje i primjenu. Ne zamrzavajte ponovno.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1787/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
COI ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

OSNOVNI PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Casgevy 4 - 13 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
eksagamnglogen autotemcel (CD34⁺ stanice)
Samo za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA
--

ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
COI ID:
Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Od 1,5 do 20 ml po bočici
Za broj bočica i CD34⁺ stanica po bočici za primjenu u ovoga bolesnika vidjeti list s informacijama o seriji.

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI (LIS)
PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA**

1. NAZIV LIJEKA

Casgevvy 4 – 13×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
eksagamnglogen autotemcel (CD34⁺ stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske CD34⁺ stanice uređene u regiji pojačivača specifičnog za eritroid u genu *BCL11A*.
Jedna bočica sadrži 4 – 13×10^6 stanica/ml.
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICI TE DOZA LIJEKA

Informacije o dostavljenoj seriji / dostavljenim serijama:

Broj serije	COI	SEC	DIN (navedite sve)	Broj bočica	Ukupni volumen (ml)	Koncentracija CD34 ⁺ stanica u lijeku ($\times 10^6$ stanica/ml)	Ukupno CD34 ⁺ stanica ($\times 10^6$)

	Broj bočica za dozu	Doza ($\times 10^6$ CD34 ⁺ stanica/kg)
Ukupno		

Naljepnice za štrcaljke uključene u ovo pakiranje: [Za svaku bočicu ispisana je jedna naljepnica za štrcaljku.]

ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
COI ID:
Lot

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intravensku primjenu.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sačuvajte ovaj dokument i imajte ga spremnog kada bude vrijeme za primjenu lijeka Casgevy.
Samo za autolognu primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice čuvati u kutiji na $\leq -135^{\circ}\text{C}$ dok ne bude vrijeme za odmrzavanje i primjenu. Ako dozu čini nekoliko bočica, odmrzavajte i primijenite bočice jednu za drugom. Jednom odmrznutu bočicu nemojte ponovno zamrzavati.

7. DATUM ISTEKA ROKA VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

EXP

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

SEC:
ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
COI ID:
DIN:

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1787/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Casgevy 4 – 13×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju eksagamglogen autotemcel (CD34⁺ stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je lijek Casgevy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Casgevy
3. Kako se Casgevy izrađuje i daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Casgevy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Casgevy i za što se koristi

Što je Casgevy

Casgevy je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar eksagamglogen autotemcel.

Casgevy je izrađen posebno za Vas i to od Vaših vlastitih matičnih krvnih stanica. Matične krvne stanice mogu se pretvoriti u druge krvne stanice, uključujući crvene krvne stanice, bijele krvne stanice i krvne pločice. Te se stanice u bolnici prikupe iz Vaše krvi, zatim se genetički modificiraju, a onda Vam se opet vrate u obliku presatka.

Za što se koristi Casgevy

Casgevy se koristi za liječenje:

- **osoba u dobi od 12 i više godina s beta-talasemijom** kojima su potrebne redovite transfuzije krvi (talasemija ovisna o transfuziji). Zbog poremećaja u genu, osobe s takvom talasemijom ne proizvode dovoljno hemoglobina, proteina u krvi koji prenosi kisik po tijelu. To uzrokuje anemiju i njima su potrebne redovite transfuzije krvi.
- **osoba u dobi od 12 i više godina s bolešću srpastih stanica** koje imaju česte bolne krize (nazivaju se vazookluzivne krize). Zbog poremećaja u genu, u bolesnika s bolešću srpastih stanica hemoglobin ima drugačiji oblik nego u drugih ljudi (naziva se hemoglobin srpastih stanica ili HbS). HbS dovodi do stvaranja abnormalnih crvenih krvnih stanica srpastog oblika, a takve se stanice lijepe zajedno i ne mogu lako prolaziti kroz krvne žile. To može dovesti do blokiranja krvnih žila i prouzročiti vazookluzivne krize.

Kako Casgevy djeluje

Casgevy djeluje tako što povećava proizvodnju posebne vrste hemoglobina koji se naziva fetalni hemoglobin ili HbF. Veće razine fetalnog hemoglobina poboljšavaju proizvodnju i funkciju crvenih krvnih stanica. Zahvaljujući tome, osobama s talasemijom ovisnom o transfuzijama možda neće biti potrebne transfuzije krvi, a osobe s bolešću srpastih stanica možda neće imati venookluzivne krize.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Casgevy

Ne smijete primiti lijek Casgevy:

- **ako ste alergični na eksagamglogen autotemcel** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako ste alergični na bilo koji sastojak** lijekova koje ćete primiti kako bi Vas se pripremilo za liječenje lijekom Casgevy (pogledajte dio 3).

Ako se nešto od ovoga odnosi na Vas ili u to niste sigurni, **odmah se obratite liječniku**. Ako ste alergični na bilo koji od tih lijekova, nećete primiti ovu terapiju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Casgevy.

Prije terapije lijekom Casgevy:

- Prije nego što primite Casgevy dobit ćete **dvije druge vrste lijeka**. Za više informacija o tim lijekovima pogledajte dio 3.
 - **Lijek(ove) za mobilizaciju** primit ćete kako bi se matične krvne stanice premjestile iz koštane srži u krvotok, tako da ih se može prikupiti radi izrade lijeka Casgevy. Ovaj korak trajat će 2 – 6 dana.
 - **Lijek za kondicioniranje** primit ćete neposredno prije primjene lijeka Casgevy. Time će se u koštanoj srži osloboditi prostor za rast novih krvnih stanica nakon liječenja lijekom Casgevy.
- Liječnik će Vam objasniti **moćni utjecaj lijeka za kondicioniranje na plodnost**. Pogledajte u nastavku pod naslovom „*Plodnost u muškaraca i žena*“.
- U osoba s bolešću srpastih stanica može biti teže pokrenuti matične krvne stanice iz koštane srži, a time ih i teže prikupiti, nego u osoba s talasemijom ovisnom o transfuziji. Zbog toga će možda osobama s bolešću srpastih stanica trebati više postupaka mobilizacije i prikupljanja nego onima s talasemijom ovisnom o transfuziji.

Nakon liječenja lijekom Casgevy:

- Neko vrijeme, dok Casgevy ne počne djelovati na koštanu srž, imat ćete manje krvnih stanica. To uključuje
 - niske razine krvnih pločica (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi). Niske razine krvnih pločica mogu prouzročiti krvarenje.
Odmah se obratite liječniku ako opazite bilo koji od ovih znakova malog broja pločastih stanica: jaka glavobolja, neuobičajeni nastanak modrica, produljeno krvarenje ili krvarenje bez ozljede, kao što je krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krv u mokraći, stolici ili povraćenom sadržaju ili iskašljavanje krvi.
 - niske razine neutrofila (vrste bijelih krvnih stanica koje obično sprječavaju infekcije). Uz niske razine neutrofila, infekcije su vjerojatnije.
Odmah se obratite liječniku ako opazite bilo koji od ovih znakova malog broja bijelih krvnih stanica: vrućicu, zimicu ili druge znakove infekcije kao što su grlobolja, kašalj ili nedostatak zraka, bol ili žarenje pri mokrenju ili često mokrenje, ili proljev.
- Liječnik će pratiti razine krvnih stanica i odrediti liječenje prema potrebi. Reći će Vam kad se krvne pločice i neutrofili vrate na sigurnu razinu.
- Liječnik će pratiti razine krvnih stanica i Vaše opće zdravlje kako bi omogućio znanstvenicima da saznaju više o dugotrajnim učincima lijeka Casgevy.
- U nekih bolesnika razine hemoglobina mogu biti niže od onih normalno očekivanih za bolesnikovu dob i spol.
- Nakon liječenja lijekom Casgevy postoji teoretski rizik od raka krvi (mijelodisplazija, leukemija ili limfom), iako to nije zabilježeno u ispitivanjima provedenim s lijekom Casgevy. Liječnik će

Vas pratiti najmanje jednom godišnje tijekom 15 godina kako bi se uočili bilo kakvi znakovi raka krvi.

- Sastojci lijeka Casgevy koji se nazivaju dimetilsulfoksid (DMSO), dekstran 40 i Cas9 mogu uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas tijekom i nakon liječenja lijekom Casgevy kako bi uočili znakove i simptome alergijske reakcije. Pogledajte također u dijelu 2 pod naslovom „*Casgevy sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)*”.
- Casgevy je testiran na prisutnost zaraznih mikroba, ali mali rizik od infekcije ipak ostaje. Liječnik ili medicinska sestra će Vas pratiti kako bi uočili znakove i simptome infekcije i liječili prema potrebi.
- Nakon liječenja lijekom Casgevy **ne smijete darivati** krv, organe, tkiva ili stanice.
- Casgevy je izrađen od Vaših vlastitih stanica i primijenit će se samo Vama. Informacije o lijekovima izrađenim na temelju stanica moraju se čuvati 30 godina u bolnici u kojoj ste primili lijek. Informacije koje će se čuvati uključuju Vaše ime i prezime, naziv lijeka i broj serije ili serija lijeka Casgevy koje ste primili.

Ako se liječenje lijekom Casgevy ne može dovršiti ili ne uspije

Ako se nakon lijeka za kondicioniranje ne može primijeniti lijek Casgevy ili modificirane matične krvne stanice ne počnu djelovati u tijelu, liječnik može odlučiti dati Vam injekciju u venu koja sadrži Vaše izvorne i neobrađene matične krvne stanice (tzv. spasonosne stanice) koje su bile prikupljene i pohranjene prije početka liječenja (pogledajte dio 3). Ako ćete primiti spasonosne stanice, nećete imati nikakve koristi od liječenja pa će Vam i dalje biti potrebno liječenje za talasemiju ovisnu o transfuziji ili za bolest srpastih stanica.

Djeca mlađa od 12 godina

Casgevy se ne smije primijeniti djeci mlađoj od 12 godina. Još nije poznato je li Casgevy siguran i učinkovit u te djece.

Drugi lijekovi i lijek Casgevy

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati lijekove koji uklanjaju željezo iz tijela (kelirajući lijekovi kao što su deferoksamin, deferipron i/ili deferasiroks) najmanje 7 dana prije nego što ćete primiti lijek za kondicioniranje. Liječnik će Vam reći smijete li i kada možete početi uzimati te lijekove nakon liječenja lijekom Casgevy.

Prije nego što ćete primiti lijekove za mobilizaciju i kondicioniranje, **nemojte uzimati druge lijekove za liječenje bolesti srpastih stanica** (kao što su hidroksiureja/hidroksikarbamid, krizanlizumab ili vokselotor) najmanje 8 tjedana. Liječnik će Vam reći smijete li i kada trebate početi uzimati te lijekove nakon liječenja lijekom Casgevy.

Šest (6) tjedana prije primjene lijeka za kondicioniranje kao pripreme za liječenje lijekom Casgevy, ne smiju se primiti **cjepiva koja se nazivaju „živa cjepiva“**, a također ni poslije liječenja dok se imunosni sustav tijela (sustav obrane tijela) oporavlja. Obavijestite liječnika ako se trebate cijepiti.

Trudnoća

Ovo se liječenje ne smije primijeniti tijekom trudnoće zbog mogućih učinaka lijeka za kondicioniranje. Učinci lijeka Casgevy u trudnica nisu poznati. Posavjetujte se s liječnikom u pogledu trudnoće nakon što ste primili Casgevy.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Casgevy, **odmah se obratite liječniku**.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, **testom na trudnoću** će se provjeriti da niste trudni prije početka primjene lijeka za mobilizaciju i kondicioniranje.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ako ste žena reproduktivne dobi ili muškarac koji može začeti dijete, **morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije** od početka postupka mobilizacije **do najmanje 6 mjeseci** nakon primjene lijeka Casgevy. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o tome koje su metode kontracepcije odgovarajuće.

Dojenje

Tijekom postupka kondicioniranja dojenje se mora prekinuti zbog mogućih učinaka lijeka za kondicioniranje. Nije poznato mogu li sastojci lijeka Casgevy prijeći u majčino mlijeko. Liječnik će s Vama razmotriti koristi dojenja za dijete naspram potencijalnih rizika koje uključuje liječenje.

Plodnost u muškaraca i žena

Nakon što primite lijek za kondicioniranje možda nećete moći zatrudnjeti ili začeti dijete.

Porazgovarajte s liječnikom prije liječenja o tome koje mogućnosti imate. To može uključivati pohranu reproduktivnog materijala (npr. jajašaca, sperme) za kasniju upotrebu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek za mobilizaciju i lijekovi za kondicioniranje, koji se primjenjuju prije lijeka Casgevy, mogu prouzročiti omaglicu i umor. Ako imate omaglicu, osjećate umor ili se ne osjećate dobro, nemojte upravljati vozilima ili strojevima i nemojte sudjelovati u aktivnostima koje zahtijevaju pozornost.

Casgevy sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži približno 5,3 – 70 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,3 – 4 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ukupni broj bočica koji čini dozu razlikuje se ovisno o bolesniku.

Ovaj lijek sadrži približno 50 mg DMSO-a po mililitru. Pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza”.

3. Kako se Casgevy izrađuje i daje

Casgevy se daje samo jednom.

Casgevy smiju davati, i to u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi (specijaliziranoj bolnici), samo liječnici s iskustvom u presađivanju matičnih stanica i u liječenju bolesnika s poremećajima krvi kao što su talasemija ovisna o transfuziji i bolest srpastih stanica.

1. KORAK: Prije liječenja lijekom Casgevy liječnik će Vam dati **lijek za mobilizaciju stanica**. Taj lijek premješta matične krvne stanice iz koštane srži u krvotok. Zatim se te stanice prikupljaju u uređaj koji odvaja različite krvne stanice (to se naziva *afereza*). Cijeli ovaj korak može se ponoviti više nego jednom, a svaki korak prikupljanja stanica traje oko tjedan dana.

Također će se prikupljati „**spasonosne stanice**“ i čuvati u bolnici. To su Vaše sadašnje matične krvne stanice koje će ostati neobrađene u slučaju da se u postupku liječenja pojavi problem. Pogledajte u dijelu 2 pod naslovom „*Ako se liječenje lijekom Casgevy ne može dovršiti ili ne uspije*”.

2. KORAK: Vaše matične krvne stanice bit će poslane na mjesto gdje će se **upotrijebiti za proizvodnju lijeka Casgevy**. Možda će od trenutka prikupljanja stanica za proizvodnju i testiranje lijeka Casgevy, pa do njegova vraćanja Vašem liječniku, proći i do 6 mjeseci.

3. KORAK: Nešto prije presađivanja matičnih stanica, liječnik će Vam davati **lijek za kondicioniranje** u bolnici. Ovaj korak koji traje od 2 do 6 dana pripremit će Vas za liječenje uklanjanjem stanica iz koštane srži, kako bi se one mogle zamijeniti modificiranim stanicama iz lijeka

Casgevy. Kada primite taj lijek, broj krvnih stanica smanjit će se na vrlo niske razine (pogledajte dio 4). Za to vrijeme, kao i nakon što primite infuziju lijeka Casgevy, ostat ćete u bolnici.

4. KORAK: Injekcijom u venu kroz centralni venski kateter primit ćete jednu ili više bočica lijeka Casgevy. Centralni venski kateteri tanke su savitljive cjevčice koje liječnik umetne u veliku venu kako bi se pristupilo krvotoku. Rizici od primjene katetera uključuju infekcije i stvaranje krvnih ugrušaka. Liječnik i medicinska sestra nadzirat će Vas zbog bilo kakvih komplikacija koje može izazvati centralni venski kateter. Za primjenu svih injekcija možda će trebati nekoliko sati. Nakon što primite Casgevy ostat ćete u bolnici kako bi tim zdravstvenih radnika mogao pažljivo nadzirati Vaš oporavak. To će trajati približno 2 mjeseca, ali to vrijeme može varirati. Liječnik će odlučiti kada možete napustiti bolnicu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. O mogućim nuspojavama porazgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom.

Neke nuspojave povezane su s lijekom za mobilizaciju i s lijekom za kondicioniranje. Također, trebate pročitati upute o lijeku za te lijekove.

Tijekom nekoliko prvih dana ili tjedana nakon liječenja, ali i mnogo kasnije, mogu se pojaviti ove ozbiljne nuspojave:

- bol na desnoj strani gornjeg dijela trbuha ispod rebra, žuta boja bjeloočnica ili kože, brzo dobivanje na težini, oticanje ruku, nogu i trbuha, otežano disanje
To mogu biti znakovi ozbiljne bolesti jetre pod nazivom venookluzivna bolest.
- jaka glavobolja, neuobičajeni nastanak modrica, produljeno krvarenje ili krvarenje bez ozljede, kao što je krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, krv u mokraći, stolici ili povraćenom sadržaju ili iskašljavanje krvi
To mogu biti znakovi trombocitopenije, niskih razina krvnih pločica, što može smanjiti sposobnost zgrušavanja krvi i dovesti do krvarenja.
- vrućica, zimica ili infekcije
To mogu biti znakovi neutropenije, niskih razina bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili, a suzbijaju infekcije.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave zabilježene kod primjene lijeka za mobilizaciju i prikupljanja stanica

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- povraćanje
- glavobolja
- bol u trbuhu
- bol u mišićima ili kostima

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- bolest pluća sa simptomima iznenadne boli u prsnom košu, vrućice, otežanog disanja i znakova nakupljanja tekućine u plućima na rendgenskoj snimci prsnog koša, što se događa u bolesti srpastih stanica (akutni sindrom prsnog koša)
- bolna kriza srpastih stanica (anemija srpastih stanica s krizom)
- vrućica
- visoke razine bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- proljev
- bol u ustima i grlu
- utrnulost u ustima

- bol u zglobovima
- generalizirana bol
- osjećaj umora
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija)
- niske razine magnezija u krvi (hipomagnezijemija)
- visoke razine fosfata u krvi (hiperfosfatemija)

Ostale nuspojave zabilježene kod primjene lijeka za kondicioniranje

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica u razdoblju niskog broja neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica) (febrilna neutropenija)
- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine kalija u krvi (hipokalijemija)
- visoke razine fosfata u krvi (hiperfosfatemija)
- niske razine magnezija u krvi (hipomagnezijemija)
- niske razine fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- zadržavanje tekućine
- glavobolja
- vrućica
- osjećaj umora
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- upala sluznice želuca
- zatvor
- proljev
- bol u ustima i grlu
- upala sluznica kao što su desni (mukozitis)
- smanjen apetit
- gubitak tjelesne težine
- bol u mišićima ili kostima
- suha koža
- perutava koža
- promjena boje kože i noktiju
- sitno točkasto krvarenje ispod kože
- osip
- opadanje kose (alopecija)
- visoke razine bilirubina u krvi, produkta razgradnje crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati žutu boju kože i očiju (hiperbilirubinemija)
- povišene razine jetrenog enzima u krvi (alanin aminotransferaze)

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- skup simptoma sličnih upali pluća kao što su vrućica, zimica, kašalj i tegobe s disanjem, koji se pojave bez znakova infekcije u plućima (sindrom idiopatske pneumonije)
- nemogućnost da kisik iz pluća prijeđe u krv (zatajenje disanja)
- otežano disanje
- infekcija krvi (sepsa)
- infekcija krvi uzrokovana bakterijom *Klebsiella* (sepsa zbog bakterije *Klebsiella*)
- infekcija pluća (pneumonija)
- infekcija usta uzrokovana gljivicama (oralna kandidijaza)

- infekcija folikula dlake (folikulitis)
- ubrzan puls (tahikardija)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze) u krvi
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- niske razine kisika u krvi (hipoksija)
- uvećana jetra
- uvećana slezena
- oštećenje živaca u rukama i/ili nogama koje uzrokuje bol ili utrnulost, žarenje i trnce (periferna neuropatija)
- tegobe sa živcima koje uzrokuju bol ili utrnulost, osjećaj žarenja i trnaca (periferna senzorička neuropatija)
- bol živca
- problemi s osjetom okusa
- zamagljen vid
- suhe oči
- navale vrućine
- kašalj
- probavne smetnje
- bolest pri kojoj se želučana kiselina diže iz želuca u jednjak (gastroezofagealna refluksna bolest)
- krvarenje desni (krvarenje gingive)
- grlobolja
- teškoće pri gutanju
- upala debelog crijeva koja uzrokuje bol i proljev (kolitis)
- upala jednjaka (ezofagitis)
- povraćanje krvi
- rektalno krvarenje
- upala želuca i crijeva
- čirevi u ustima
- generalizirana bol
- bolno mokrenje
- krv u mokraći
- izostanak mjesečnice
- krvarenje između mjesečnica
- neredovite mjesečnice
- bol u stidnici i rodnici
- rana menopauza
- porast tjelesne težine
- nastanak modrica
- svrbež
- crvenjenje kože
- porezotine ili ogrebotine na koži
- niske razine svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)
- niske razine retikulocita, vrste nezrelih crvenih krvnih stanica (retikulocitopenija)
- krvarenje u područje mozga uključeno u ravnotežu i koordinaciju (cerebelarna hemoragija)
- neuobičajeno nakupljanje tekućine koja okružuje mozak i kralježničnu moždinu (hidrocefalus)
- niske razine albumina, proteina u krvi (hipoalbuminemija)
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija)
- bol u zglobovima
- dulje vrijeme potrebno za zgrušavanje krvi
- viša razina pokazatelja upale (C-reaktivni protein)

- dulje vrijeme potrebno da presađene stanice počnu rasti i proizvoditi normalne krvne stanice (odgođeno usađivanje)

Ostale nuspojave zabilježene uz lijek Casgevy

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- poremećaj imunskog sustava (hemofagocitna limfohistiocitoza) kada se vrste bijelih krvnih stanica (histioci i limfociti) nakupljaju u organima, uzrokujući prekomjernu upalu i propadanje tkiva. Simptomi mogu uključivati vrućicu kojoj uzrok nije infekcija i ne reagira na antibiotike, povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, nizak krvni tlak, bubrežne abnormalnosti i srčane tegobe.
- otežano disanje koje može zahtijevati primjenu kisika kao pomoć pri disanju, ponekad uz bol u prsnoj koži, vrućicu, zimicu ili kašljanje (sindrom akutnog respiratornog distresa)
- skup simptoma sličnih upali pluća, kao što su vrućica, zimica, kašalj i problemi s disanjem, koji se pojave bez znakova infekcije pluća (sindrom idiopatske pneumonije)
- ubrzan puls (tahikardija)
- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- niske razine bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija)
- glavobolja
- osjeti poput utrnulosti, trnaca i bockanja (parestezija)
- krvarenje iz nosa
- osip
- sitna točkasta krvarenja ispod kože
- vrućica
- zimica
- dulje vrijeme potrebno da transplantirane stanice počnu rasti i stvarati normalne krvne stanice (odgođeno usađivanje)
- događaji kao što su zimica i ubrzan puls u trenutku primjene lijeka Casgevy (reakcije povezane s infuzijom)

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vam se pojavi bilo koja od tih nuspojava. **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru** ako se neka od tih nuspojava pogorša.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Casgevy

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i medicinskim sestrama.

Budući da će lijek davati za to osposobljen liječnik ili medicinska sestra, pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom primjene, kao i pravilno odlaganje, njihova je odgovornost.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i svakoj bočici.

Čuvati zamrznuto, na temperaturi od -135 °C ili nižoj, do dvije godine. Čuvati bočicu(e) u vanjskom pakiranju dok ne budete spremni za odmrzavanje. Bočice odmrzavajte jednu po jednu. Ne odmrzavajte

dok niste spremni za primjenu infuzije. Nakon odmrzavanja ne zamrzavajte ponovo. Odmrznut lijek čuvajte na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C) i infundirajte u roku od 20 minuta.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišten lijek mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Casgevy sadrži

- Djelatna tvar je eksagamglogen autotemcel. Jedan ml lijeka Casgevy sadrži $4 - 13 \times 10^6$ stanica (matične krvne stanice).
- Drugi sastojci su otopina koja služi za čuvanje smrznutih stanica, a sadrži natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) i dekstran 40. Pogledajte dio 2 „Što morate znati prije nego primite lijek Casgevy“.

Kako Casgevy izgleda i sadržaj pakiranja

Casgevy je poluprozirna disperzija za infuziju. Casgevy se isporučuje u bočicama koje sadrže od 1,5 ml do 20 ml. Jedna ili više bočica pakirane su u kutiji. Jedna kutija može sadržavati do 9 bočica. Broj bočica ovisi o dozi specifičnoj za svakog bolesnika. Vaša se doza može sastojati od više bočica i kutija.

Na svakoj kutiji i bočici ispisano je Vaše ime i prezime, kao i kodirane informacije koje Vas identificiraju kao primatelja lijeka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Samo za zdravstvene radnike

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Casgevy je namijenjen isključivo za autolognu upotrebu. Lijek nemojte uzorkovati, mijenjati ili ozračivati. Ozračivanjem bi lijek mogao postati neaktivan.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Casgevy zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Dostava i čuvanje lijeka Casgevy

- Casgevy se do zdravstvene ustanove prevozi u prijenosnom kriospremniku.
- Provjerite identifikacijske podatke bolesnika na naljepnici/naljepnicama lijeka i u listu s informacijama o seriji (LIS).
- Čuvajte u plinovitoj fazi tekućeg dušika na temperaturi $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ dok ne budete spremni za odmrzavanje i primjenu.

Priprema prije primjene

- Uskladite vrijeme odmrzavanja lijeka Casgevy s vremenom primjene infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i uskladite početak odmrzavanja tako da lijek Casgevy bude pripremljen za infuziju kada je i bolesnik spreman, jer se Casgevy mora primijeniti u roku od 20 minuta od odmrzavanja bočice. Bočice odmrzavajte i infundirajte jednu po jednu.
- Prije odmrzavanja provjerite podudara li se identitet bolesnika s podacima navedenim na bočici/bočicama lijeka Casgevy. Nemojte odmrzavati bočice lijeka Casgevy ako se podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne podudaraju s podacima bolesnika kojemu je lijek namijenjen.
- Doza lijeka Casgevy, specifična za bolesnika, može se nalaziti u jednoj ili više krioprezerviranih bočica. Na temelju popratnog lista s informacijama o seriji lijeka (LIS) provjerite broj bočica i uvjerite se da je datum na svakoj bočici unutar roka valjanosti.
- Sastavite pribor potreban za odmrzavanje i izvlačenje lijeka iz bočice/a. Osim vodene kupelji, pribor je za jednokratnu upotrebu. Pribor u nastavku sastavite u količini dovoljnoj za primjenu svih bočica:
 - vodena kupelj
 - alkoholne maramice
 - priključak za bočicu (omogućuje izvlačenje bez igle)
 - filter od nehrđajućeg čelika od 18 mikrona
 - *luer lock* štrcaljka od 30 ml
 - 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida za injekcije (za svaku bočicu potrebno je od 5 do 10 ml)
 - *luer lock* štrcaljka od 10 ml za ispiranje otopinom natrijevog klorida.

Odmrzavanje bočica lijeka Casgevy

- Ako dozu čini nekoliko bočica, odmrzavajte i primijenite bočice jednu za drugom. Dok se odmrzava jedna bočica, preostale bočice moraju ostati u kriopohrani na temperaturi $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Svaku bočicu odmrzavajte na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomoću vodene kupelji. Pazite da temperatura vode u kupelji ne prelazi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Svaku bočicu odmrzavajte tako da bočicu uhvatite za vrat i blagim je pokretima mućkajte u desnu pa u lijevu stranu. To može trajati između 10 i 15 minuta. Ne ostavljajte bočicu bez nadzora tijekom odmrzavanja.
- Odmrzavanje je završeno kad se u bočici više ne opažaju kristalići leda.
- Čim se odmrzavanje završi, izvadite bočicu iz vodene kupelji.
- Odmrznuti lijek mora izgledom biti prozirna suspenzija stanica bez prisutnih stranih čestica.
- Infundirajte u roku od 20 minuta od odmrzavanja.
- Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Primjena lijeka Casgevy

Casgevy je samo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se podudarati s podacima navedenim na bočici/bočicama lijeka Casgevy. Nemojte infundirati Casgevy ako se podaci na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne podudaraju s podacima bolesnika kojemu je lijek namijenjen.

Bolesnikova doza može uključivati nekoliko bočica. Primijeniti se moraju sve bočice. Infuzijom se mora primijeniti cjelokupni volumen svake bočice. Ako doza uključuje više od jedne bočice, **najprije primijenite cjelokupni sadržaj jedne bočice, a zatim odmrznite i primijenite sljedeću bočicu.**

1. Pričvršćivanje priključka i filtra na bočicu

- Uklonite kapicu s bočice, očistite septum bočice alkoholnom maramicom.
- Uklonite kapicu sa šiljka priključka za bočicu.
- Palcem i kažiprstom i jedne i druge ruke gurnite priključak u septum bočice, pritišćući jednakim pritiskom dok ne čujete da je škljocnulo.
- Povucite priključak tako da osjetite da je učvršćen.
- Pričvrstite filter na priključak za bočicu.

2. Izvlačenje lijeka Casgevy iz bočice

- Pričvrstite praznu štrcaljku od 30 ml na filter.
- Izvucite cjelokupni sadržaj bočice.
- Uklonite s filtra napunjenu štrcaljku i odložite je.
- U praznu štrcaljku od 10 ml uvucite 5 – 10 ml 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekcije.
- Pričvrstite štrcaljku napunjenu otopinom natrijevog klorida na filter.
- Ubrizgajte otopinu natrijevog klorida i uklonite praznu štrcaljku s filtra. Bacite praznu štrcaljku.
- Štrcaljku napunjenu lijekom pričvrstite na filter.
- Izvucite sadržaj bočice u štrcaljku s lijekom, a zatim uklonite štrcaljku s filtra.
- Naljepnicu s podacima o lijeku / identifikacijskim podacima bolesnika možete odlijepiti s lista s informacijama o seriji (LIS) i prilijepiti na štrcaljku.

3. Primjena lijeka Casgevy kroz centralni venski kateter

- Casgevy se mora primijeniti u roku od 20 minuta od odmrzavanja.
- Prije infuzije svake bočice bolesnikove identifikacijske podatke moraju uz bolesnikov ležaj provjeriti i potvrditi dvije osobe.
- Casgevy se primjenjuje kao intravenski bolus.
- Ukupni volumen lijeka Casgevy primijenjen unutar jednog sata ne smije biti veći od 2,6 ml/kg.
- Pri infuziji lijeka Casgevy nemojte upotrijebiti ugrađeni filter.
- Nakon primjene svake bočice lijeka Casgevy, isperite primarnu liniju 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekcije.

Ponovite ove korake za svaku preostalu bočicu.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotećnog izlaganja

U slučaju nehotećnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Casgevy moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Casgevy (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjericama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.