

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Casgevy $4\text{--}13 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Casgevy (exagamglogen autotemcel) egy genetikailag módosított, autológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a *BCL11A* gén erythroid-specifikus enhancer régióján *ex vivo* CRISPR/Cas9 segítségével szerkesztett haemopoeticus ős- és progenitor sejteket (HSPC-ket) tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, Casgevy-t tartalmazó betegspecifikus injekciós üveg exagamglogen autotemcelt tartalmaz genetikailag módosított autológ CD34⁺ sejtekkel dúsított sejtpopulációban kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban. A gyógyszer egy vagy több injekciós üvegben kerül kiszerezésre, amely összesen $4\text{--}13 \times 10^6$ sejt/ml koncentrációjú, életképes CD34⁺ sejtekkel dúsított, krioprezerváló oldatban szuszpendált sejtpopulációt tartalmaz diszperziós infúzió formájában.

1,5–20 ml diszperziós infúziót tartalmaz injekciós üvegenként.

A gyógyszerre vonatkozó mennyiségi információk – beleértve a beadandó injekciós üvegek számát (lásd 6. pont) – a szállításhoz használt kriotartály fedelének belsején található gyártási tétel adatlapján (Lot information sheet, LIS) vannak feltüntetve.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Ez a gyógyszer 50 mg dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként.

Ez a gyógyszer 3,5 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Áttetsző, idegen részecskéktől mentes, infúzióhoz való sejtdiszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

β -thalassemia

A Casgevy a transzfúziófüggő β -thalassemia (TDT) kezelésére javallott olyan 12 éves és idősebb betegeknél, akik számára a haemopoeticus őssejt- (HSC) transzplantáció megfelelő, és nem áll rendelkezésre humán leukocytá antigén (HLA) szerint kompatibilis rokon HSC-donor.

Sarlósejtes betegség

A Casgevy súlyos sarlósejtes betegség (sickle cell disease, SCD) kezelésére javallott olyan, rekurrens vazookkluzív krízisekben (vaso-occlusive crises, VOC) szenvedő 12 éves és idősebb betegeknél, akik számára a haemopoeticus őssejt- (haematopoietic stem cell, HSC) transzplantáció megfelelő, és nem áll rendelkezésre humán leukocytá antigén (HLA) szerint kompatibilis rokon HSC-donor.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Casgevy-t minősített engedéllyel rendelkező ellátóhelyen, a HSC-transzplantációban, illetve a β -haemoglobinopathiákban szenvedő betegek kezelésében jártas és a gyógyszer beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült szakorvosnak kell beadnia.

A mobilizálás, aferézis és a myeloablatív kondicionálás megkezdése előtt meg kell erősíteni, hogy a haemopoeticus őssejt transzplantáció megfelelő a beteg számára.

Adagolás

A Casgevy autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egy vagy több injekciós üvegben található életképes $CD34^+$ sejteket tartalmazó diszperziós infúzió egyetlen dózisából áll.

A Casgevy legkisebb ajánlott dózisa 3×10^6 $CD34^+$ sejt/testtömegkilogramm.

A dózissal vonatkozó további információért lásd a mellékelt gyártási tétel adatlapját (LIS).

Mobilizáció és aferézis

A gyógyszer előállításához szükséges $CD34^+$ őssejtek kinyeréséhez a betegeknél HSPC-mobilizáláson, majd aferézisen kell átesniük.

Minden mobilizációs és aferézis ciklusban maximalizálni kell a gyógyszer előállításához szükséges $CD34^+$ sejtgyűjtést. A gyógyszer előállítása céljából ciklusonként 2 egymást követő napon sejtgyűjtést kell végezni, ha klinikailag tolerálható. A gyógyszer előállításához legalább 20×10^6 $CD34^+$ sejt/ttkg teljes gyűjtési célérték ajánlott. Az összegyűjtött sejteket el kell küldeni gyógyszer-előállításra még akkor is, ha a teljes gyűjtési célértéket nem érték el. Ezen kívül legalább 2×10^6 $CD34^+$ sejt/ttkg-ot kell összegyűjteni nem módosított mentő sejtek tartalékolása céljából. Egy harmadik sejtgyűjtési napot lehet beiktatni a tartalék mentő sejtek kinyerésére, amennyiben szükséges.

Ha a Casgevy minimális dózisát nem sikerül elérni a gyógyszer előállítás után, a betegnek további mobilizációs és aferézises ciklusokon kell átesnie, a további előállításhoz szükséges sejtek kinyeréséhez. Minden mobilizációs és aferézis ciklust legalább 14 napnak kell elválasztania egymástól.

Legalább 2×10^6 $CD34^+$ sejt/ttkg mennyiségű tartalék nem módosított mentő sejtet össze kell gyűjteni a betegről, és a myeloablatív kondicionálást és a Casgevy-infúziót megelőzően fagyasztva kell tárolni.

A módosítatlan sejtekre szükség lehet mentő kezelésként az alábbi körülmények bármelyike esetén: a Casgevy kompromittálódása a myeloablatív kondicionálás megkezdését követően vagy a

Casgevy-infúzió előtt; sikertelen neutrofil-kitapadás (engraftment); vagy a kitapadás megszűnése a Casgevy-infúziót követően.

A klinikai vizsgálatban alkalmazott mobilizációs séma leírását lásd az 5.1 pontban. A Casgevy-kezelés előtt olvassa el a mobilizáló gyógyszer(ek) alkalmazási előírását.

β -thalassemia

Az aferézis eljárás előtt ajánlott, hogy a betegek vörösvértest (red blood cell, RBC)-transzfúzió(ka)t kapjanak az összhemoglobin (Hb) koncentráció ≥ 11 g/dl értéken tartása érdekében.

Sarlósejtes betegség

Az aferézis eljárás előtt ajánlott, hogy a betegek vörösvértestcserét vagy egyszerű transzfúzió(ka)t kapjanak, hogy a hemoglobin S (HbS) szint az össz-Hb 30%-a alatt maradjon, az össz-Hb-koncentráció ≤ 11 g/dl értéken tartása mellett.

A betegségmódosító terápiákat (pl. hidroxürea/hidroxikarbamid, krizanlizumab, voxelotor) 8 héttel a mobilizálás és kondicionálás tervezett megkezdése előtt fel kell függeszteni.

Granulocyta-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) nem adható mobilizálásra sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél.

Kezelés előtti kondicionálás

A Casgevy-infúzió beadása előtt teljes myeloablatív kondicionálást kell végezni. A kondicionálást nem szabad megkezdeni mindaddig, amíg a teljes Casgevy-dózist tartalmazó injekciós üvegek teljes készlete meg nem érkezik a minősített engedéllyel rendelkező ellátóhelyre, és meg nem bizonyosodtak a módosíthatlan CD34⁺ sejtek tartalék gyűjteményének elérhetőségéről. A klinikai vizsgálatban alkalmazott kondicionáló séma leírását lásd az 5.1 pontban. A Casgevy-kezelés előtt olvassa el a myeloablatív kondicionáló gyógyszer(ek) alkalmazási előírását.

β -thalassemia

A myeloablatív kondicionálás előtt 60 napig javasolt a betegek össz Hb-koncentrációját ≥ 11 g/dl értéken tartani.

Sarlósejtes betegség

Ajánlott, hogy a betegek vörösvértestcserét vagy egyszerű transzfúzió(ka)t kapjanak legalább a myeloablatív kondicionálás megkezdése előtti 8 hétig azzal a céllal, hogy a HbS-szint az össz-Hb 30%-a alatt maradjon, az össz-Hb-koncentráció ≤ 11 g/dl értéken tartása mellett. Vörösvérsejtcserre vagy egyszerű transzfúzió megkezdésekor a betegséget módosító terápiákat (pl. hidroxikarbamid/hidroxikarbamid, krizanlizumab, voxelotor) abba kell hagyni.

A vaskelátképző kezelést legalább 7 nappal a myeloablatív kondicionálás előtt le kell állítani.

Mérlegelni kell a görcsrohamok kialakulása elleni prophylaxis szükségességét. A gyógyszerkölesönhatásokkal kapcsolatos információkért lásd a myeloablatív kondicionáló gyógyszer alkalmazási előírását.

Mérlegelni kell a prophylaxis szükségességét a máj venoocclusiv betegségének (VOD)/hepaticus sinusoidalis obstructio szindróma kialakulása ellen, az intézményi irányelvek szerint.

A myeloablatív kondicionálás megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy a Casgevy dózisának beadásához szükséges injekciós üvegek teljes készlete és a módosíthatlan mentősejtek rendelkezésre állnak. Az injekciós üvegek számának és a Casgevy teljes dózisának megerősítéséhez lásd a készítmény szállítmányához mellékelt gyártási tétel adatlapját (Lot information sheet, LIS).

Premedikáció

A paracetamollal és difenhidraminnal, vagy azzal egyenértékű gyógyszerrel történő premedikációt az intézményi irányelveknek megfelelően a Casgevy-infúzió beadása előtt javasolt alkalmazni az infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében.

Különleges betegcsoportok

35 éves és idősebb betegek

A Casgevy-t 35 évnél idősebb betegeknél nem vizsgálták. A Casgevy biztonságosságát és hatásosságát ebben a betegpopulációban nem igazolták. Az egyes betegek kezelésének előnyét a HSC-transzplantáció kockázataival szemben kell mérlegelni.

Vesekárosodás

A Casgevy-t vesekárosodásban szenvedő – becsült glomeruláris filtrációs ráta $< 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ – betegeknél nem vizsgálták. Dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás

A Casgevy-t májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A Casgevy biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Humán immundeficiencia-vírusra (HIV), hepatitis B-vírusra (HBV) vagy hepatitis C-vírusra (HCV) szeropozitív betegek

A Casgevy-t HIV-1-, HIV-2-, HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A sejtek gyártáshoz történő begyűjtése előtt a HIV-1, HIV-2, HBV és HCV, valamint egyéb fertőző kórokozók szűrését a helyi irányelveknek megfelelően kell végezni. A Casgevy nem alkalmazható aktív HIV-1-, HIV-2-, HBV- vagy HCV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

Korábban HSC-transzplantáción átesett betegek

A Casgevy-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik korábban allogén vagy autológ HSC-transzplantáción estek át. Ezeknél a betegeknél a Casgevy-kezelés nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A Casgevy kizárólag intravénás alkalmazásra.

A myeloablatív kondicionálás befejezése után a Casgevy-infúzió beadása előtt legalább 48 órának kell eltelnie. A Casgevy-t a myeloablatív kondicionáló utolsó adagját követően leghamarabb 48 órán belül, legkésőbb 7 napon belül kell beadni.

A kiolvasztás és a beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Casgevy injekciós üvegen és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. A beadandó injekciós üvegek teljes számát a gyártási tétel adatlapján (LIS) szereplő betegspecifikus információk alapján is meg kell erősíteni (lásd 4.4 pont).

A Casgevy-t intravénás bolusban centrális vénás katéteren keresztül kell beadni. A Casgevy-infúziót a lehető leghamarabb, de legfeljebb 20 perccel a felengedés után be kell fejezni. Abban az esetben, ha a

dózishoz egynél több injekciós üveg szükséges, **az összes injekciós üveg tartalmát be kell adni**. Minden injekciós üveg teljes térfogatát infundálni kell.

A Casgevy előkészítésére, alkalmazására, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Casgevy alkalmazása után

A Casgevy-infúzió beadását követően a HSC transzplantáció utáni betegellátásra vonatkozó szokásos protokollt kell követni, beleértve a teljes vérkép és a transzfúzióigény monitorozását.

A Casgevy-infúziót követő első 3 hónapban a szükségessé váló vérkészítményeket sugárkezelésnek kell alávetni.

A Casgevy-infúzió után a vaskelátképző kezelés újraindítására lehet szükség. A Casgevy-infúziót követően legalább 3 hónapig kerülendő a nem myeloszuppresszív vaskelátképzők és legalább 6 hónapig a myeloszuppresszív vaskelátképzők alkalmazása. A vaskelátképzés helyett flebotómia is alkalmazható, amennyiben indokolt (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott gyógyszerek ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott gyógyszerek figyelmeztetéseit és óvintézkedéseit.

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Casgevy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Casgevy-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és a gyártási tétel adatlapján (LIS) feltüntetett adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

Fertőző ágens átvitele

Annak ellenére, hogy a Casgevy-t megvizsgálják a sterilitás, a *Mycoplasma* és endotoxinok jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Casgevy-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Túlérzékenységi reakciók

A Casgevy esetében fennáll a túlérzékenységi reakciók lehetősége, beleértve a Cas9 által okozott reakciót is. A Casgevy-ben található dimetil-szulfoxid (DMSO) vagy dextrans 40 miatt súlyos túlérzékenységi reakciók, köztük anafilaxia is kialakulhat. Az infúzió alatt és után a betegeket szoros

megfigyelés alatt kell tartani. Az életjeleket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigéntelítettség) és a tünetek előfordulását az infúzió megkezdése előtt, és körülbelül 30 percenként az első injekciós üveg Casgevy infundálásától az utolsó injekciós üveg Casgevy infundálását követő 2 óráig monitorozni kell.

A neutrofil-kitapadás potenciális sikertelensége

A sikertelen neutrofil-kitapadás egy potenciális kockázat a haemopoeticus őssejt-transzplantációban, amelynek meghatározása a következő: ha Casgevy-infúzió beadását követően nem sikerül neutrofil-kitapadást elérni, és a módosíthatatlan biztonsági CD34⁺ sejtek használata szükséges. A betegek abszolút neutrofilszámát (absolute neutrophil counts, ANC) monitorozni kell, és a fertőzéseket a standard irányelvek és orvosi megítélés szerint kell kezelni. A neutrofil-kitapadás sikertelensége esetén a betegeknek mentő CD34⁺ sejteket kell infúzióban adni (lásd 4.8 pont).

Késleltetett thrombocyta-kitapadás

A Casgevy-kezelésnél hosszabb medián thrombocyta-kitapadási időt figyeltek meg mint allogén HSC-transzplantáció esetén. A thrombocyta-kitapadás eléréséig fennáll a vérzés fokozott kockázata.

A betegeket a szokásos irányelvek és orvosi megítélés szerint monitorozni kell a vérzések tekintetében. A thrombocyta-kitapadás és a thrombocytafunkció helyreállásáig gyakori thrombocytaszám-mérést kell végezni. A vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkezésekor a vérsejtek számának meghatározását és egyéb megfelelő vizsgálatokat kell végezni (lásd 4.8 pont).

Elégtelen mobilizáció/aferézis kockázata sarlósejtes betegségben

A sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknek több mobilizációs és aferézis ciklusra lehet szükségük, mint a TDT-ben szenvedő betegeknek, esetükben nagyobb a megfelelő mobilizáció/aferézis sikertelenségének kockázata. Az ajánlott teljes CD34⁺ sejtgyűjtési célértéket lásd a 4.2 pontban. A mobilizációs és aferézis-ciklusok átlagos számával, valamint a kezelés-megszakítás általános arányaival kapcsolatos információkat lásd az 5.1 pontban.

Génszerkesztéssel összefüggő onkogenezis

A Casgevy-vel végzett klinikai vizsgálatok során myelodysplasia, leukaemia vagy lymphoma eseteit nem jelentették. A génszerkesztéssel kapcsolatos onkogenezis elméleti kockázata áll fenn. A betegeket legalább a Casgevy-kezelést követő 15 éven keresztül évente monitorozni kell (beleértve a teljes vérképet is). Myelodysplasia, leukémia vagy lymphoma észlelése esetén kapcsolatba kell lépni a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjével, hogy meghatározza a megfelelő mintákat az elemzéshez.

Nem zárható ki annak a kockázata, hogy egy adott személy CD34⁺ sejtjeiben nem szándékos, célhelyen kívüli szerkesztés történik. Az emberi genomra kiterjedő keresés egyetlen variánshelyen azonosított célhelyen kívüli szerkesztést. A variánst az elemzett betegminták (szerkesztett CD34⁺ sejtek) 3,3%-ában (3/91) azonosították. A jelenleg azonosított célhelyen kívüli hely egy olyan gén intronjában található, amely nem expresszálódik vérképző sejtekben, így nem várható káros mellékhatások (lásd 5.3 pont).

Immunogenitás

A Casgevy-vel végzett klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg immunmediált reakciókat. Nem ismert, hogy kialakultak-e előre Cas9 elleni antitestek, beleértve a közelmúltbeli *Streptococcus pyogenes* fertőzést is, és vezethetnek-e immunmediált reakciókhoz és/vagy a maradék Cas9-et tartalmazó sejtek kiürüléséhez.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Casgevy-vel kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából.

Hosszú távú utánkövetés

A betegeket évente monitorozni kell (beleértve a teljes vérképet is) a standard irányelveknek és az orvosi megítélésnek megfelelően. A Casgevy hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának jobb megértése céljából a betegeket várhatóan be fogják vonni egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálatba.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 5,3-70 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,3-4%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott gyógyszerek gyógyszerkölsönhatásait figyelembe kell venni.

Hagyományos gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Nem várható, hogy a Casgevy kölsönhatásba lép a máj citokróm P-450 enzimsaládjával vagy gyógyszer-transzporterekkel.

A hidroxürea/hidroxikarbamid alkalmazását legalább 8 héttel a mobilizálás és kondicionálás megkezdése előtt fel kell függeszteni. A hidroxürea/hidroxikarbamid Casgevy-infúzió utáni alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat.

A voxelotor és a krizanlizumab alkalmazását legalább 8 héttel a mobilizálás és kondicionálás megkezdése előtt fel kell függeszteni, mivel mobilizációs és myeloablatív kondicionáló gyógyszerekkel szembeni interakciós potenciáljuk nem ismert.

A vas-kelátképzők és a kondicionáló gyógyszer közötti lehetséges kölsönhatás miatt a vas-kelátképzők alkalmazását a myeloablatív kondicionálás előtt legalább 7 nappal le kell állítani. Néhány vas-kelátképző myelosuppresszív hatású. A Casgevy-infúziót követően legalább 3 hónapig nem alkalmazhatók nem myelosuppresszív vaskelátképzők, és legalább 6 hónapig myelosuppresszív vas-kelátképzők. A vas-kelátképzés helyett flebotómia is alkalmazható, amennyiben indokolt.

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

A Casgevy-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Elővigyázatossági intézkedésként az élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott a kondicionáló kezelés kezdete előtt legalább 6 hétig, a Casgevy-kezelés alatt és a vérképzőrendszer kezelés utáni helyreállásáig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A negatív terhességi tesztet – szérumból kimutatva – minden mobilizációs ciklus megkezdése előtt majd a myeloablatív kondicionálási eljárásokat megelőzően újra meg kell erősíteni. A Casgevy-kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozó pontos ajánláshoz nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat. A fogamzóképes nőknek és a nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a mobilizáció kezdetétől a myeloablatív kondicionáló alkalmazása után legalább 6 hónapig. További információkért lásd a myeloablatív kondicionáló gyógyszer alkalmazási előírását.

Terhesség

Az exagamglogen autotemcel terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek klinikai adatok. Az exagamglogen autotemccellel állatokkal nem végeztek reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat annak értékelésére, hogy terhes nőknél alkalmazva károsíthatja-e a magzatot. Nem ismert, hogy az exagamglogen autotemcel átjuthat-e a magzatba. A Casgevy-t tilos terhesség alatt alkalmazni a myeloablatív kondicionálással kapcsolatos kockázatok miatt. A Casgevy-infúzió utáni terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal (lásd fent a fogamzásgátlásra vonatkozó útmutatót).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az exagamglogen autotemcel kiválasztódik-e a humán anyatejbe vagy bejut-e a szoptatott gyermek szervezetébe. Nem állnak rendelkezésre adatok.

A mobilizációs és myeloablatív kondicionáló gyógyszer(ek) szoptatás alatti alkalmazására vonatkozóan lásd azok alkalmazási előírásait. A myeloablatív kondicionálással kapcsolatos lehetséges kockázatok miatt a kondicionálás ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

A Casgevy-kezelés utáni szoptatásra vonatkozó döntést meg kell beszélni a kezelőorvossal, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve a Casgevy-kezelésből vagy az anya alapbetegségéből eredő lehetséges nemkívánatos eseményekkel szemben.

Termékenység

Az exagamglogen autotemcel humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. A hím és nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat nem értékelték állatokkal végzett vizsgálatokban. Adatok állnak rendelkezésre a myeloablatív kondicionálás meddősségi kockázatáról, ezért lehetőség szerint a kezelés előtt javasolt a sperma vagy a petesejtek kriotartósítása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Casgevy nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Figyelembe kell venni a mobilizációs és myeloablatív kondicionáló gyógyszerek gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Casgevy biztonságosságát két nyílt, egykaros vizsgálatban (111-es vizsgálat és 121-es vizsgálat) és egy hosszú távú utánkövetéses vizsgálatban (131-es vizsgálat) értékelték, amelyekben 97 TDT-ben vagy SCD-ben szenvedő serdülő és felnőtt beteget kezeltek Casgevy-vel.

A Casgevy-kezelést megelőzően TDT-ben szenvedő betegeknél granulocita kolóniasztimuláló faktorról (G-CSF) és plerixaforral, SCD-ben szenvedő betegeknél csak plerixaforral perifériás mobilizálást végeztek, amelyet aferézis és buszulfánnal végzett myeloablatív kondicionálás követett.

A biztonságossági profil általánosságban megegyezett azzal, ami a buszulfán myeloablatív kondicionálástól, valamint a mobilizációt és aferézist követő HSC-transzplantációtól várható.

Az utánkövetés medián (min, max) időtartama a Casgevy alkalmazása után 22,8 (2,1; 51,1) hónap volt a TDT-ben szenvedő betegeknél (n=54), és 17,5 (1,2; 46,2) hónap az SCD-ben szenvedő betegeknél (n=43).

Casgevy-nek tulajdonított súlyos mellékhatások 2 TDT-ben szenvedő betegnél (3,7%) fordultak elő: 1 betegnél (1,9%) haemophagocytás lymphohistiocytosis, akut respiratorikus distressz szindróma,

idiopathiás pneumonia szindróma és fejfájás, 1 betegnél (1,9%) késleltetett kitapadás és thrombocytopenia fordult elő. SCD-ben szenvedő betegek közül senkinél sem fordult elő Casgevy-nek tulajdonított súlyos mellékhatás.

Egy életveszélyes súlyos mellékhatás a cerebelláris vérzések 1 TDT-ben szenvedő betegnél (1,9%) fordult elő, és a buszulfánnal végzett myeloablatív kondicionálásnak volt tulajdonítható.

Egy SCD-ben szenvedő beteg (2,3%) COVID-19 fertőzés és végül légzési elégtelenség miatt halt meg. Ez az esemény nem volt a Casgevy-hez köthető.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

Az 1., 2., 3. és 4. táblázat a G-CSF-fel és plerixaforral végzett mobilizálásnak/aferézisnek, a csak plerixaforral végzett mobilizálásnak/aferézisnek, a buszulfánnal végzett myeloablatív kondicionálásnak, illetve a Casgevy-nek tulajdonított mellékhatásokat sorolja fel, amelyeket a Casgevy-vel végzett klinikai vizsgálatok során TDT-ben és SCD-ben szenvedő betegek tapasztaltak.

1. táblázat: A mobilizálásnak/aferézisnek tulajdonított mellékhatások TDT-ben szenvedő, G-CSF-fel és plerixaforral kezelt betegekénél (n=59)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukocytosis, thrombocytopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hypokalaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nausea	Abdominalis fájdalom, hányás, diarrhoea, oralis hypoaesthesia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom *	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fájdalom, pyrexia

* A musculoskeletalis fájdalom magában foglalta a hátfájást, a csontfájdalmat, a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, a nyakfájdalmat, a nem kardiális mellkasi fájdalmat és a végtagfájdalmat.

2. táblázat: A mobilizálásnak/aferézisnek tulajdonított mellékhatások SCD-ben szenvedő, plerixaforral kezelt betegekénél (n=58)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Sarlósejtes anaemia krízissel
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hyperphosphataemia, hypomagnesaemia

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Akut mellkasi szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom *, hányinger, hányás	Diarrhoea
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom †	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fájdalom, fáradtság

* A hasi fájdalom magában foglalta a gyomortáji fájdalmat.

† A musculoskeletalis fájdalom magában foglalta a hátfájást, a csontfájalmat, a nyakfájalmat, a nem kardiális mellkasi fájdalmat és a végtagfájalmat.

3. táblázat: Buszulfánnal végzett myeloablatív kondicionálásnak tulajdonított mellékhatások TDT-ben és SCD-ben szenvedő betegeknél (n=97) *

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Pneumonia, szepszis, Klebsiella szepszis, orális candidiasis, folliculitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia, lázas neutropenia, neutropenia, anaemia, lymphopenia †, leukopenia	Pancytopenia, reticulocytopenia, splenomegalia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy, hypokalaemia, hyperphosphataemia, hypomagnesaemia, folyadékretenció, hypophosphataemia	Hypoalbuminaemia, Hypocalcaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Cerebellumvérzés, hydrocephalus, perifériás szenzoros neuropathia, perifériás neuropathia, neuralgia, dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Homályos látás, szemszárazság
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio, hóhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Epistaxis, oropharyngealis fájdalom	Légzési elégtelenség, idiopathiás pneumonia szindróma, hypoxia, dyspnoe, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Mucositis ‡, hányinger, hányás, hasi fájdalom §, diarrhoea, constipatio, gastritis	Colitis, dyspepsia, ínyvérzés, gastrooesophagealis reflux betegség, haematemesis, oesophagitis, dysphagia, gastrointestinalis gyulladás, haematochezia, szájfekély

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Veno-occlusív májbetegség, hyperbilirubinaemia, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-, más néven aszpartát-aminotranszferáz-szint, hepatomegalia, emelkedett gamma-glutamyl-transzferáz-szint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Pigmentációs zavar #, bőrhámlás, alopecia, petechia, bőrszárazság, bőrkiütés **	Pruritus, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ††	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria, haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Amenorrhoea, menstruáció közötti vérzés, vulvovaginalis fájdalom, dysmenorrhoea, rendszertelen menstruáció, korai menopauza
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia, fáradtság	Fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés	Emelkedett nemzetközi normalizált arány, emelkedett C-reaktív proteinszint, testtömegnövekedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Késleltetett kitapadás, subcutan haematoma, bőr abrasio, bőrsérülés

A gyakoriság a 111-es vizsgálatban a TDT-ben szenvedő betegeknél vagy a 121-es vizsgálatban az SCD-ben szenvedő betegeknél tapasztalt legmagasabb előforduláson alapul.

† A lymphopenia magában foglalta a csökkent CD4 lymphocytaszámot és a csökkent lymphocytaszámot.

‡ A mucositis magában foglalta az analis gyulladást, a mucosalis gyulladást, a pharyngealis gyulladást és a stomatitist.

§ A hasi fájdalom magában foglalta a hasi diszkomfortot, az alhasi fájdalmat, a gyomortáji fájdalmat, a hasi érzékenységet és az epigasztrikus diszkomfortot.

A pigmentációs zavar magában foglalta a körömpigmentációt, a bőr hyperpigmentációt és a bőr hypopigmentációt.

** A bőrkiütés magában foglalta a dermatitist, az erythemás bőrkiütést, a macularis bőrkiütést, a maculopapularis bőrkiütést és a papularis bőrkiütést.

†† A musculoskeletalis fájdalom magában foglalta a hátfájást, a csontfájalmat, a mellkasi fájdalmat és a végtagfájalmat.

4. táblázat: A Casgevy-nek tulajdonított mellékhatások TDT-ben és SCD-ben szenvedő betegeknél (n=97)

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphopenia †, ‡	Thrombocytopenia †, neutropenia †, anaemia †, leukopenia †
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Haemophagocytic lymphohistiocytosis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Hypocalcaemia †
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás †, paraesthesia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia †

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Akut respiratorikus distressz szindróma, idiopathiás pneumonia szindróma [†] , epistaxis [†]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkíütés ^{†,§} , petechia [†]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Hidegrázás [†] , pyrexia [†]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmenyek		Késleltetett kitapadás [†] , infúzióval összefüggő reakciók [#]

* A gyakoriság a 111-es vizsgálatban a TDT-ben szenvedő betegeknél vagy a 121-es vizsgálatban az SCD-ben szenvedő betegeknél tapasztalt legmagasabb előforduláson alapul.

[†] Legalább egy eseményt a buszulfánnal végzett myeloablatív kondicionálásnak is tulajdonítottak.

[‡] A lymphopenia magában foglalta a csökkent CD4 lymphocytaszámot és a csökkent lymphocytaszámot.

[§] A bőrkíütés magában foglalta a dermatitist.

[#] Az infúzióval összefüggő reakciók magukban foglalták a hidegrázást, a sinus tachycardiát és a tachycardiát.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Thrombocyta-kitapadás

A thrombocyta-kitapadás meghatározása a Casgevy-infúzió beadása után 3 különböző napon, 3 egymást követő alkalommal mért $\geq 20 \times 10^9/l$ thrombocytaszám TDT-ben szenvedő betegeknél és 3 egymást követő alkalommal mért $\geq 50 \times 10^9/l$ thrombocytaszám SCD-ben szenvedő betegeknél, 7 napon át thrombocyta-transzfúzió alkalmazása nélkül. A thrombocyta-kitapadást minden beteg elérte.

A 111-es vizsgálatban a TDT-ben szenvedő betegeknél a thrombocyta-kitapadásig eltelt medián (min, max) időtartam 44 (20, 200) nap volt (n=53), ezen felül egy beteg a thrombocyta-kitapadást az időközi elemzés után érte el. A thrombocyta-kitapadásig eltelt medián (min, max) időtartam 45 (20, 199) nap volt serdülőkorú betegeknél és 40 (24, 200) nap felnőtt betegeknél. Aspleniás betegeknél a thrombocyta-kitapadásig eltelt medián időt rövidebb volt, mint intakt léppel rendelkező betegeknél. A thrombocyta-kitapadásig eltelt medián (min, max) időtartam 34,5 (20, 78) nap volt aspleniás betegeknél és 46 (27, 200) nap intakt léppel rendelkező betegeknél.

A 121-es vizsgálatban a thrombocyta-kitapadásig eltelt medián (min, max) idő SCD-ben szenvedő betegeknél 35 (23, 126) nap volt (n=43). A thrombocyta-kitapadásig eltelt medián (min, max) idő 44,5 (23, 81) nap volt serdülőkorú betegeknél és 32 (23, 126) nap felnőtt betegeknél.

A Casgevy-kezelést követő vérzéses események és a thrombocyta-kitapadásig eltelt idő között nem figyeltek meg összefüggést.

Neutrofil-kitapadás

A neutrofil-kitapadás meghatározása a Casgevy-infúzió beadása után 3 különböző napon, 3 egymást követő alkalommal mért ≥ 500 sejt/ μl abszolút neutrofilszám (ANC) volt módosítatlan mentő CD34⁺ sejtek alkalmazása nélkül. Minden kezelt beteg neutrofil-kitapadást ért el, és egy beteg sem kapott módosítatlan mentő CD34⁺ sejteket.

A 111-es vizsgálatban a TDT-ben szenvedő betegeknél a neutrofil-kitapadásig eltelt medián (min, max) idő 29 (12, 56) nap volt (n=54). A neutrofil-kitapadásig eltelt medián (min, max) időt 31 (19, 56) nap volt serdülőkorú betegeknél és 29 (12, 40) nap felnőtt betegeknél.

A 121-es vizsgálatban a neutrofil-kitapadásig eltelt medián (min, max) időtartam SCD-ben szenvedő betegeknél 27 (15, 40) nap volt (n=43). A neutrofil-kitapadásig eltelt medián (min, max) időtartam 28 (24, 40) nap volt serdülőkorú betegeknél és 26 (15, 38) nap felnőtt betegeknél.

A fertőzések és a neutrofil-kitapadásig eltelt idő között nem volt összefüggés.

Gyermekek és serdülők

A Casgevy biztonságosságát 31 serdülőkorú, 12 és < 18 év közötti TDT-ben vagy SCD-ben szenvedő betegeknél értékelték. A serdülőkorú TDT-betegek medián (min, max) életkora 14 (12, 17) év, az SCD-s betegeké 15 (12, 17) év volt. Az utánkövetés medián időtartama (min, max) 19,6 (2,1, 26,6) hónap volt a serdülőkorú TDT-s betegek és 14,7 (2,5, 18,7) hónap a serdülőkorú SCD-s betegek esetében. A biztonságossági profil általánosságban megegyezett a serdülőkorú és a felnőtt betegeknél. A kitapadási idő hasonló volt serdülőkorú és felnőtt betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb haematológiai hatóanyagok, egyéb haematológiai szerek, ATC-kód: B06AX05.

Hatásmechanizmus

A Casgevy egy CRISPR/Cas9 technológiával *ex vivo* szerkesztett, autológ CD34⁺ HSPC-kből álló sejterápiás készítmény. A rendkívül specifikus irányító RNS lehetővé teszi a CRISPR/Cas9 számára, hogy pontos DNS kettős-szálltörést hozzon létre a kritikus transzkripció faktor kötőhelyén (GATA1) a *BCL11A* gén erythroid-specifikus enhancer régiójában. A génszerkesztés eredményeként a GATA1 kötés irreverzibilisen megszakad, és a BCL11A expressziója csökken. A csökkent BCL11A-expresszió a γ -globin expressziójának fokozódását és a magzati hemoglobin (HbF) fehérjetermelés növekedését eredményezi az erythroid sejtekben, ami a transzfúziófüggő β -thalassemiában a hiányzó globint (TDT) a sarlósejtes betegségben (SCD) a rendellenes globint orvosolja. A TDT-ben szenvedő betegeknél a γ -globin termelése várhatóan korrigálja az α -globin – nem- α -globin egyensúlyhiányt, ezáltal csökkentve az elégtelen erythropoézist és hemolízist, és növelve az összhemoglobin szintjét. Súlyos SCD-ben szenvedő betegeknél a HbF-expresszió várhatóan csökkenti az intracelluláris HbS-koncentrációt, megakadályozva a vörösvérsejtek sarlósodását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Casgevy hatásosságát transzfúziófüggő β -thalassemiában (TDT) vagy sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő serdülőkorú és felnőtt betegeknél két nyílt, egykarú vizsgálatban (111-es vizsgálat és 121-es vizsgálat) és egy hosszú távú követési vizsgálatban (131-es vizsgálat) értékelték.

Transzfúziófüggő β -thalassemia

A 111-es vizsgálat egy folyamatban lévő nyílt, multicentrikus, egykaros vizsgálat a Casgevy biztonságosságának és hatásosságának értékelésére transzfúziófüggő β -thalassemiaában szenvedő serdülőkorú és felnőtt betegeknek. A 111-es vizsgálat 24 hónapos utánkövetésének befejezése után a betegek beléphettek a folyamatban lévő, hosszú távú biztonságossági és hatásossági 131-es vizsgálatba.

Azokat a betegeket vonták be a vizsgálatba, akiknek a bevonást megelőző 2 évben legalább 100 ml/ttkg/év vagy 10 egység/év vörösvértest-transzfúzióra volt szükségük. A betegeknek legalább 80%-os Lansky vagy Karnofsky teljesítménypontszámot is kellett elérniük.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek volt HLA szerint kompatibilis rokon HSC-donor. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél a szívben súlyosan megemelkedett a vas szintje (vagyis azokat a betegeket, akiknél a szív mágneses rezonancia képalkotással [MRI] meghatározott T2* értéke kevesebb, mint 10 msec volt), vagy előrehaladott májbetegségben szenvedtek. A máj MRI-vizsgálatát minden betegnél elvégezték. Azoknál a betegeknek, akiknek MRI-eredményei ≥ 15 mg/g vastartalmat mutattak, májbiopsziát végeztek további értékelés céljából. Azokat a betegeket, akiknél a májbiopszia áthidaló fibrózist vagy cirrózist mutatott ki, kizárták a vizsgálatból.

A 111-es vizsgálatban a mobilizálást elkezdő 59 beteg közül 3 beteg (5,1%) hagyta abba a kezelést a Casgevy-infúzió előtt, mind a beleegyezés visszavonása miatt.

A (1) 111-es vizsgálatba bevont összes beteg és (2) a 111-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt összes beteg fő demográfiai és kiindulási jellemzőit az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: A 111-es vizsgálat fő demográfiai és kiindulási jellemzői

Demográfia és betegségjellemzők	Casgevy Bevont betegek (n=59) §	Casgevy Infúzióval kezelt betegek † (n=54)
Életkor (év), n (%)		
Felnőttek ($\geq 18 - \leq 35$ év)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Serdülők ($\geq 12 - < 18$ év)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Minden életkor ($\geq 12 - \leq 35$ év)		
Medián (min, max)	19 (12, 35)	20 (12; 35)
Nem, n (%)		
Nő	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Férfi	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Rassz, n (%)		
Ázsiai	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Fehér	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Kevert származású	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Egyéb	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Nincs adat	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotípus, n (%)		
β^0/β^0 -szerű †	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Nem β^0/β^0 -szerű	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Kiindulási éves vörösvértest- transzfúziós térfogat (ml/ttkg)		
Medián (min, max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Kiindulási éves vörösvértest- transzfúziós epizódok		
Medián (min, max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Intakt lép, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)

Demográfia és betegségjellemzők	Casgevy Bevont betegek (n=59) §	Casgevy Infúzióval kezelt betegek † (n=54)
Kiindulási máj vaskoncentráció (mg/g) Medián (min, max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Kiindulási szív vas T2* (msec) Medián (min, max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Kiindulási szérumszint ferritin (pmol/l) Medián (min, max)	3100,9 (584,2; 10837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

§ Az n a tájékoztató alapján alapuló beleegyező nyilatkozatot aláíró bevont betegek teljes számát jelenti.

† A 2023. áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett időközi elemzés, amely során 54 beteg kapott Casgevy-t és 2 beteg állt a Casgevy-infúzió beadása előtt.

‡ Alacsony vagy nulla endogén β -globin termelés (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ és $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobilizálás és aferézis

Az össz-Hb-koncentráció ≥ 11 g/dl szinten tartása érdekében a betegek a mobilizálás és az aferézis előtt vörösvértest-transzfúziót kaptak, és a myeloablatív kondicionálás kezdetéig tovább kapták a transzfúziót.

Az összejték aferézishez való mobilizálása érdekében a 111-es vizsgálatban résztvevő betegek granulocita kolóniastimuláló faktort (G-CSF) kaptak. Azoknak a betegeknek, akiknek meg volt a lépük körülbelül 12 óránként 5 $\mu\text{g}/\text{tkg}$ G-CSF tervezett dózist adtak intravénás vagy szubkután injekcióban 5-6 napon keresztül. A splenectomizált betegek 5 $\mu\text{g}/\text{tkg}$ G-CSF tervezett dózist kaptak naponta egyszer 5-6 napon keresztül. Splenectomizált betegeknél az adagolást 12 óránként emelték, ha a fehérvérsejtszám (WBC) vagy a perifériás vér $\text{CD}34^+$ -száma nem emelkedett. 4 napos G-CSF-kezelés után minden beteg 0,24 mg/tkg -os tervezett plerixafor dózist kapott szubkután injekcióban, körülbelül 4-6 órával minden tervezett aferézis előtt. Az aferézist legfeljebb 3 egymást követő napon keresztül végezték a gyártáshoz és a módosítatlan mentő $\text{CD}34^+$ sejtekhez szükséges, tervezett sejtmenyiség összegyűjtése érdekében. A Casgevy gyártásához és a mentő $\text{CD}34^+$ sejtek gyűjtéséhez szükséges mobilizációs és aferézis ciklusok számának átlaga (SD) és mediánja (min, max) 1,3 (0,7), illetve 1 (1, 4) volt.

Kezelés előtti kondicionálás

A Casgevy-kezelés előtt minden beteg buszulfánnal végzett teljes myeloablatív kondicionálásban részesült. A buszulfánt 4 egymást követő napon keresztül intravénásan) centrális vénás katéteren keresztül adták be, naponta egyszer 3,2 $\text{mg}/\text{tkg}/\text{nap}$ vagy 6 óránként 0,8 mg/tkg tervezett kezdő dózisban. A buszulfán plazmaszintjét sorozatos vérvétellel mérték, és a dózist úgy módosították, hogy az expozíció a céltartományban maradjon. Napi egyszeri adagolás esetén a négynapos kumulatív buszulfán-expozíció 82 $\text{mg}\times\text{óra}/\text{l}$ (74–90 $\text{mg}\times\text{óra}/\text{l}$) volt, ami megfelel 5000 $\mu\text{M}\times\text{perc}$ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ -nak (tartomány: 4500–5500 $\mu\text{M}\times\text{perc}$). A 6 óránkénti adagolásnál a négynapos kumulatív buszulfán-expozíció 74 $\text{mg}\times\text{óra}/\text{l}$ volt (59–89 $\text{mg}\times\text{h}/\text{l}$), ami megfelel 1125 $\mu\text{M}\times\text{perc}$ $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ -nak (tartomány: 900–1350 $\mu\text{M}\times\text{perc}$).

A buszulfán kondicionálás megkezdése előtt minden beteg görcsroham-profilaxisban részesült fenitoinnal. A fenitoint nem alkalmazták görcsrohamok megelőzésére, mert indukálja a citokróm P-450-et, és ennek következtében megnöveli a buszulfán clearance-ét.

A hepaticus veno-occlusív betegség (VOD)/hepaticus sinusoidális obstrukciós szindróma profilaxisát az intézményi irányelvek szerint alkalmazták.

A Casgevy beadása

A betegek a Casgevy-t 8,0 (3,0–19,7) $\times 10^6$ $\text{CD}34^+$ sejt/ tkg medián (min, max) dózisban kapták intravénás infúzióban. Minden beteg antihisztamint és lázcsillapítót kapott a Casgevy-infúzió előtt.

A Casgevy beadása után

A G-CSF-t nem javasolták a Casgevy-infúziót követő első 21 napon belül. Mivel a Casgevy egy autológ terápia, a kezdeti myeloablatív kondicionálás után nem volt szükség immunszuppresszív szerekre.

Hatásossági eredmények – β -thalassemia

Egy időközi elemzést (interim analysis, IA) végeztek 42 beteggel, akik Casgevy-kezelést kaptak és alkalmasak voltak az elsődleges hatásossági elemzésre. Az elsődleges hatásossági csoport (primary efficacy set, PES) meghatározása a következő volt: minden olyan alany, akit a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig követtek. Az időközi elemzés idején 59 beteg volt bevonva és 54 beteg kapott Casgevy-t. A teljes utánkövetési idő mediánja (min, max) 22,8 (2,1; 51,1) hónap volt a Casgevy-infúzió beadásától számítva.

A Casgevy hatásosságát olyan betegek értékelése alapján állapították meg, akiknél az utánkövetés legalább 16 hónapig tartott. Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik a 111-es vizsgálatban 12 egymást követő hónapon keresztül elérték a transzfúziótól való függetlenséget (TI12), melynek a definíciója a $Hb \geq 9$ g/dl súlyozott átlagértéke vörösvértest-transzfúzió nélkül, a Casgevy-infúziót követő első 24 hónapban bármikor, legalább 12 egymást követő hónapon keresztül, és amit az utolsó transzplantáció utáni támogatás vagy TDT kezelése céljából alkalmazott vörösvértest-transzfúzió utáni 60 naptól kezdődően értékeltek.

A hatásossági adatokat a 6. és 7. táblázat tartalmazza. A 6. táblázat bemutatja az elsődleges végpontot (1) a 111-es vizsgálatba bevont összes beteg és (2) a 111-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt összes beteg esetében. A 7. táblázat bemutatja a másodlagos végpontokat a 111-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt betegeknél.

6. táblázat: Elsődleges hatásossági kimenetel TDT-ben szenvedő betegeknél

Elsődleges végpont	Casgevy Bevont betegek * (n=45) †	Casgevy Infúzióval kezelt betegek * (n=42) ‡
TI12-t elérő betegek aránya § n (%) (95%-os CI)	39 (86,7%) (73,2%; 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%; 98,5%)

* 2023. áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett időközi elemzés.

† Az n a tájékoztatóon alapuló beleegyező nyilatkozatot aláíró bevont betegek teljes számát jelenti, és nem tartalmazza azokat a betegeket, akik az elemzés idején Casgevy-kezelésre vártak, vagy azokat a betegeket, akik az elsődleges hatásossági végpont szempontjából még nem voltak értékelhetők.

‡ Az n a betegek össz-számát jelenti az elsődleges hatásossági csoportban (primary efficacy set, PES), a teljes elemzési csoport (full analysis set, FAS) egy részhalmazában. A PES definíció szerint azoknak a vizsgálati alanyoknak az összessége volt, akik Casgevy-infúziót kaptak, és akiket a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig követtek. Azok a betegek is beletartoztak ebbe a csoportba, akiknél a Casgevy-infúziót követően elhalálozás miatt kevesebb mint 16 hónap volt az utánkövetés vagy a Casgevy-vel összefüggő nemkívánatos események miatt megszakították a kezelést, vagy a Casgevy-infúziót követően több mint 12 hónapig folyamatosan vörösvértest-transzfúziót kaptak.

§ A TI12 definíció szerint a $Hb \geq 9$ g/dl súlyozott átlagértékének a fenntartása vörösvértest-transzfúzió nélkül legalább 12 egymást követő hónapon keresztül a Casgevy-infúzió beadása után bármikor. A TI12 értékelése az utolsó, transzplantáció utáni támogatás vagy a TDT-ellátás céljából alkalmazott vörösvértest-transzfúzió után 60 nappal kezdődik.

7. táblázat: Másodlagos hatásossági kimenetek TDT-ben szenvedő betegeknél

Másodlagos végpontok	Casgevy Infúzióval kezelt betegek * (n=42) †
A transzfúziótól független periódus időtartama a TI12-t elért betegeknél (hónap) n Medián (min, max)	39 22,3 (13,5; 48,1)

Össz Hb (g/dl)	
a 6. hónapban	
n	42
Átlag (SD)	12,1 (2,0)
a 24. hónapban	
n	23
Átlag (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
a 6. hónapban	
n	42
Átlag (SD)	10,8 (2,8)
a 24. hónapban	
n	23
Átlag (SD)	11,5 (2,7)

* 2023. áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett időközi elemzés.

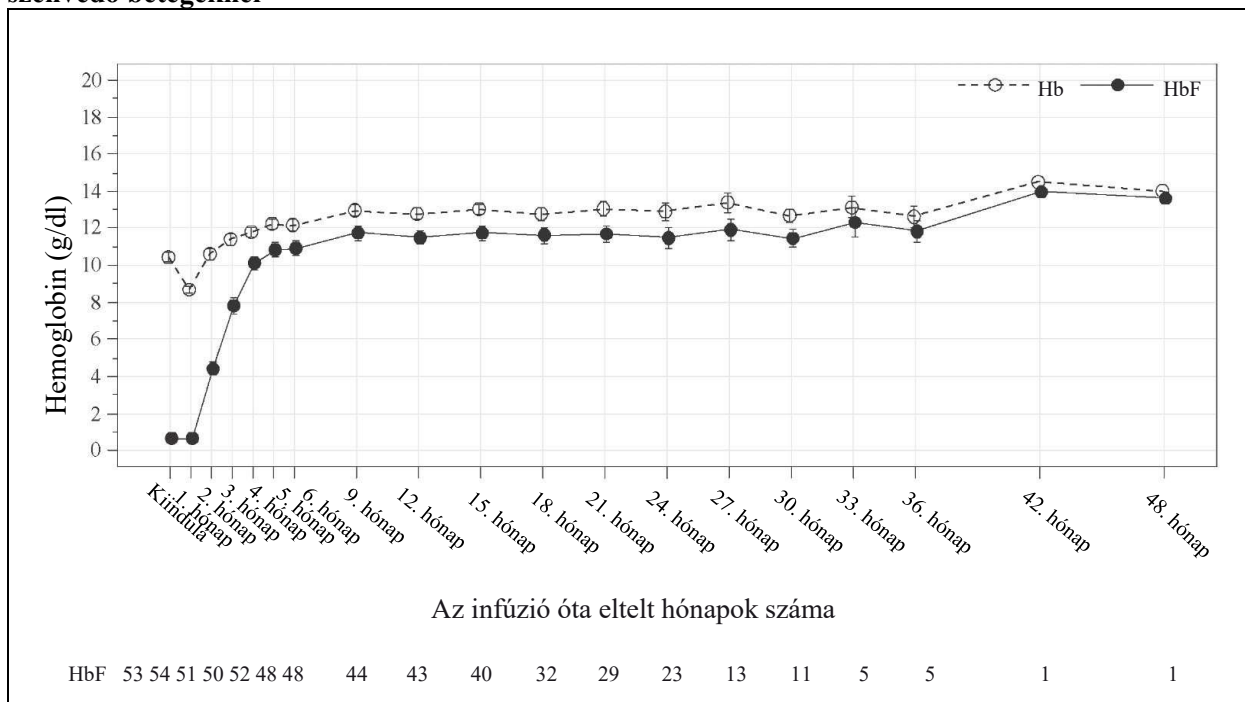
† Az n az elsődleges hatásossági csoportban (PES), a teljes elemzési csoport (FAS) egy részcsoportjában szereplő betegek teljes számát jelenti. Definíció szerint a PES a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig utánkövetett alanyokat foglalta magában. Ebbe a csoportba kerültek azok az alanyok is, akiknél haláleset vagy a Casgevy-vel kapcsolatos mellékhatások miatti megszakítás miatt 16 hónapnál rövidebb volt az utánkövetés, vagy akik a Casgevy-infúzió után több mint 12 hónapig folyamatosan vvt-transzfúziót kaptak.

SD: standard deviáció.

Az időközi elemzés időpontjában 42 betegnél volt értékelhető a TI12. Ezek közül 39/42 (92,9%; 95%-os CI: 80,5%; 98,5%) érte el a TI12-t. Minden beteg, aki elérte a TI12-t, transzfúziófüggetlen maradt, a transzfúziófüggetlenség medián (min, max) időtartama 22,3 (13,5; 48,1) hónap volt, és az össz Hb-szint súlyozott átlaga a normál tartományban volt (átlag [SD] 13,2 [1,4] g/dl). A TI12-t elért betegeknél az utolsó vörösvértest-transzfúzióig eltelt medián (min, max) idő 28 (11, 91) nap volt a Casgevy-infúziót követően. Három beteg nem érte el a TI12-t. Ezeknél a betegeknél a vörösvértest-transzfúziók gyakorisága idővel csökkent, majd a Casgevy-infúzió után 12,2 és 21,6 hónap között a transzfúziókat abbahagyták, ami megfelel az általános lassabb vérképzőszervi felépülésnek.

Az össz Hb (g/dl) és HbF (g/dl) időbeli szintje az 1. ábrán látható minden olyan betegre vonatkozóan, akik Casgevy-t kaptak β -thalassemia kezelésére.

1. ábra: Átlagos összhemoglobinszint (g/dl) és HbF (g/dl) szintek időbeli változása TDT-ben szenvedő betegeknél



Az átlagértékek a vonalban, az átlag + standard hiba (SE) és az átlag -SE értékek oszlopok formájában vannak ábrázolva minden vizitnél. Az ábra alatt látható azoknak a betegeknek a száma, akiknél a megfelelő vizitek értékei rendelkezésre állnak.

Az átlagos (SD) össz-Hb- és HbF-szint emelkedése már a Casgevy-infúziót követő 3. hónapban megfigyelhető volt, és a 6. hónapban tovább emelkedett 12,2 (2,0) g/dl-re, illetve 10,9 (2,7) g/dl-re. A 6. hónap után az össz-Hb és HbF szint továbbra is megmaradt, a HbF az összes Hb $\geq 88\%$ -át tette ki.

A 111-es vizsgálatban a TI12-t elérő összes betegnek (n=39) normális (28/39 beteg, 71,8%) vagy a normálishoz közeli (11/39 beteg, 28,2%) súlyozott átlagos össz-Hb-szintje volt. A normálishoz közeli súlyozott átlagos össz-Hb-szinttel rendelkező betegek közül 6 férfi és 5 nő volt, akiknél a súlyozott átlagos össz-Hb a WHO kor- és nemfüggő referencia-küszöbértékét tekintve a $<0,1-0,7$ g/dl, illetve a $<0,4-1,4$ g/dl tartományban volt.

Azok az alcsoporthoz tartozók, amelyek az életkor, nem, rassz vagy genotípus alcsoporthoz tartozókban a transzfúzióval összefüggő végpontokra és a hematológiai paraméterekre gyakorolt hatásokat értékelték, nem utaltak e tényezők miatti különbségekre.

Sarlósejtes betegség

A 121-es vizsgálat egy folyamatban lévő nyílt, multicentrikus, egykaros vizsgálat a Casgevy biztonságosságának és hatásosságának értékelésére, súlyos sarlósejtes betegségben szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegeknek. A 121-es vizsgálat 24 hónapos utánpótlásának befejezése után a betegek felkérték, hogy lépjenek be a 131-es vizsgálatba, amely egy folyamatban lévő, hosszú távú biztonságossági és hatásossági vizsgálat.

A betegek akkor vonták be a vizsgálatba, ha a szűrést megelőző 2 évben évente legalább 2 súlyos vasooccluzív krízis (VOC) esemény szerepelt a kórelőzményükben, amelyeket a következőképpen határoztak meg:

- Akut fájdalom, amely orvosi ellátást és fájdalomcsillapítók (opioidok vagy intravénás nem-szteroid gyulladáscsökkentők [NSAID-ok]) alkalmazását vagy vörösvértest-transzfúziót igényli.
- Akut mellkasi szindróma.
- 2 óránál hosszabb ideig tartó priapizmus, amely orvosi ellátást igényel.
- Lépszekvesztés.

A vizsgálatba Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} és Hb^{S/β⁺} genotípusokkal rendelkező betegek léphettek be. A betegeknek legalább 80%-os Lansky vagy Karnofsky teljesítménypontszámot is el kellett érniük.

Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek volt elérhető HLA-szerinti kompatibilis rokon HSC-donor.

Kizárták azokat a betegeket, akik előrehaladott májbetegségben szenvedtek, kezeletlen Moyamoya-betegség szerepelt a kórelőzményükben, vagy olyan Moyamoya-betegségben szenvedtek, amely a vizsgálóorvos véleménye szerint a vérzés kockázatának tette ki a beteget. A 12 és 16 éves kor közötti betegeknek normál transzkranialis doppler (TCD) eredménnyel kellett rendelkezniük, a 12 és 18 év közötti betegeket pedig kizárták, ha a kórelőzményükben az arteria cerebralis mediában és az arteria carotis internában abnormális TCD fordult elő.

A 121-es vizsgálatban a mobilizációt elkezdő 58 beteg közül 11 beteg (19,0%) hagyta abba a terápiát mobilizáció és az aferézis megkezdése után és a Casgevy alkalmazása előtt. 6 beteg (10,3%) nem érte el a minimális dózist. 5 beteg (8,6%) a compliance hiánya, a beleegyezés visszavonása vagy a bevonási követelményeknek való meg nem felelés miatt hagyta abba a kezelést.

A (1) 121-es vizsgálatba bevont összes beteg és (2) a 121-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt összes beteg fő demográfiai és kiindulási jellemzőit a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: A 121-es vizsgálat fő demográfiai és kiindulási jellemzői

Demográfia és betegségjellemzők	Casgevy Bevont betegek (n=63)*	Casgevy Infúzióval kezelt betegek (n=43)†
Életkor (év), n (%)		
Felnőttek (≥ 18 – ≤ 35 év)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Serdülők (≥ 12 – < 18 év)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Minden életkor (≥ 12 – ≤ 35 év)		
Medián (min, max)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Nem, n (%)		
Férfi	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Nő	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Rassz, n (%)		
Fekete vagy afroamerikai	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Fehér	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Egyéb	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotípus, 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%)
A súlyos VOC-k éves gyakorisága a bevonást megelőző 2 évben (esemény/év)		
Medián (min, max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
A súlyos VOC-k miatti hospitalizációk éves gyakorisága a bevonást megelőző 2 évben (esemény/év)		
Medián (min, max)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
A súlyos VOC-k miatti hospitalizációk éves időtartama a bevonást megelőző 2 évben (nap/év)		
Medián (min, max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Az SCD-vel kapcsolatos indikációk miatt transzfundált vörösvértestek évesített egységei a bevonást megelőző 2 évben (egység/év)		
Medián (min, max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* Az n a tájékoztató alapján alapuló beleegyező nyilatkozatot aláíró bevont betegek teljes számát jelenti.

† A 2023 áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett elemzés, amely során 43 beteg kapott Casgevy-t és 4 beteg állt a Casgevy-infúzió beadása előtt.

‡ Más genotípusú betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Mobilizálás és aferézis

A betegek a mobilizálás tervezett kezdete előtt legalább 8 hétig vörösvérsejtcserén vagy egyszerű transzfúziókon estek át, és a myeloablatív kondicionálás kezdetéig továbbra is transzfúziót vagy vörösvérsejtcserét kaptak. A HbS-szintet az össz-Hb $< 30\%$ -án tartották, az össz-Hb koncentráció ≤ 11 g/dl értéken tartása mellett.

Az őssejtek aferézishez való mobilizálása érdekében a 121-es vizsgálatban résztvevő betegek 0,24 mg/ttkg-os tervezett dózisban plerixafort kaptak szubkután injekcióban, körülbelül 2-3 órával minden tervezett aferézis előtt. A betegek legfeljebb 3 egymást követő napon át aferézisen estek át a gyártáshoz és a módosítatlan mentő CD34⁺ sejtekhez szükséges, tervezett sejtmennyiség összegyűjtése érdekében. A Casgevy gyártásához és a mentő CD34⁺ sejtek begyűjtéséhez szükséges mobilizációs és aferézis ciklusok számának mediánja (min, max) és átlaga (SD) 2 (1, 6) és 2,21 (1,30) volt.

Kezelés előtti kondicionálás

A Casgevy-kezelés előtt minden beteg buszulfánnal végzett teljes myeloablatív kondicionálásban részesült. A buszulfánt 4 egymást követő napon keresztül intravénásan adták be központi vénás katéteren keresztül, naponta egyszer 3,2 mg/ttkg/nap vagy 6 óránként 0,8 mg/ttkg tervezett kezdő dózisban. A buszulfán plazmaszintjét sorozatos vérvétellel mérték, és a dózist úgy módosították, hogy az expozíció a céltartományban maradjon. Napi egyszeri adagolás esetén a négynapos kumulatív buszulfán-expozíció 82 mg×óra/l (74–90 mg×óra/l) volt, ami megfelel 5000 µM×perc AUC_{0-24h}-nak (tartomány: 4500–5500 µM×perc). A 6 óránkénti adagolásnál a négynapos kumulatív buszulfán-expozíció 74 mg×óra/l volt (59–89 mg×h/l), ami megfelel 1125 µM×perc AUC_{0-6h}-nak (tartomány: 900–1350 µM×perc).

A buszulfán kondicionálás megkezdése előtt minden beteg görcsroham-profilaxisban részesült fenitoinnal eltérő szerekkel. A fenitoint nem alkalmazták görcsrohamok megelőzésére, mert indukálja a citokróm P450-et, és ennek következtében megnöveli a buszulfán clearance-ét.

A hepaticus venoocclusív betegség (VOD)/hepaticus sinusoidalis obstrukciós szindróma profilaxisát a regionális és intézményi irányelvek szerint alkalmazták.

A Casgevy beadása

A betegek a Casgevy-t $4,0 (2,9-14,4) \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg medián (min, max) dózisban kapták intravénás infúzióban. Minden beteg antihisztamint és lázcsillapítót kapott a Casgevy-infúzió előtt.

A Casgevy beadása után

A G-CSF nem javasolt a Casgevy-infúziót követő első 21 napon belül. Mivel a Casgevy egy autológ terápia, a kezdeti myeloablatív kondicionálás után nem volt szükség immunszuppresszív szerekre.

Hatásossági eredmények – sarlósejtes betegség

Egy időközi elemzést végeztek 29 olyan beteggel, akik Casgevy-t kaptak és alkalmasak voltak az elsődleges hatásossági elemzésre. Az elsődleges hatásossági csoportba (primary efficacy set, PES) bevontak meghatározása következő volt: minden olyan alany, akit a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig követtek. Az időközi elemzés idején 63 beteg volt bevonva és 43 beteg kapott Casgevy-t. A teljes utánkövetési idő mediánja (min, max) 17,5 (1,2; 46,2) hónap volt a Casgevy-infúzió beadásától számítva.

A Casgevy hatásosságát olyan betegek értékelése alapján állapították meg, akiknél az utánkövetés legalább 16 hónapig tartott. Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél a 121-es vizsgálatban a Casgevy-infúziót követő első 24 hónapban, legalább 12 egymást követő hónapon keresztül nem tapasztaltak súlyos VOC-t (VF12, elsődleges hatásossági végpont). Ennél a végpontnál a súlyos VOC meghatározása a következő volt: (a) egészségügyi ellátást és fájdalomcsillapítók (opioidok vagy intravénás nem szteroid gyulladásgátlók [NSAID-ok]) alkalmazását vagy vörösvértest-transzfúziót igénylő akut fájdalom, (b) akut mellkasi szindróma, (c) 2 óránál hosszabb ideig tartó priapizmus, amely egészségügyi ellátást igényel, vagy (d) lépszekvesztrálás. Felmérték azon betegek arányát is, akik legalább 12 egymást követő hónapon keresztül nem szorultak kórházi felvételre súlyos VOC miatt (HF12, kulcsfontosságú másodlagos végpont). A VF12 és HF12 értékelése 60 nappal az utolsó, transzplantáció utáni támogatás vagy SCD-kezelés céljából alkalmazott vörösvértest-transzfúzió után kezdődött.

A hatásossági adatokat a 9. és 10. táblázat tartalmazza. A 9. táblázat bemutatja az elsődleges végpontot (1) a 121-es vizsgálatba bevont összes beteg és (2) a 121-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt összes beteg esetében. A 10. táblázat bemutatja a másodlagos végpontokat a 121-es vizsgálatban Casgevy-infúzióval kezelt összes beteg esetében.

9. táblázat: Elsődleges hatásossági kimenetel SCD-ben szenvedő betegeknel

Elsődleges végpont	Casgevy Bevont betegek* (n=46) [†]	Casgevy Infúzióval kezelt betegek* (n=29) [‡]
VF12-t elérő betegek aránya (%)§ n (%) (95%-os CI)	28 (60,9%) (45,4%; 74,9%)	28 (96,6%) (82,2%; 99,9%)

* A 2023 áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett időközi elemzés.

[†] Az n a tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozatot aláíró bevont betegek teljes számát jelenti, és nem tartalmazza azokat a betegeket, akik az időközi elemzés idején Casgevy-kezelésre vártak, vagy azokat a betegeket, akik kaptak kezelést, de az elsődleges hatásossági végpont szempontjából még nem voltak értékelhetők.

[‡] Az n az elsődleges hatásossági csoportban (PES), a teljes elemzési csoport (FAS) egy részcsoportjában szereplő betegek teljes számát jelenti. Definíció szerint a PES a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig utánkövetett alanyokat foglalta magában. Ebben a csoportba kerültek azok az alanyok is, akiknél haláleset vagy a Casgevy-vel kapcsolatos mellékhatások miatti megszakítás miatt 16 hónapnál rövidebb volt az utánkövetés, vagy akik a Casgevy-infúzió után több mint 12 hónapig folyamatosan vvt-transzfúziót kaptak.

§ A VF12 definíció szerint: a Casgevy-infúzió után nem volt súlyos VOC legalább 12 egymást követő hónapig. A VF12 értékelése az utolsó, transzplantáció utáni támogatás vagy SCD-kezelés céljából alkalmazott vörösvértest-transzfúzió után 60 nappal kezdődik.

10. táblázat: Másodlagos hatásossági kimenetek SCD-ben szenvedő betegeknel

Másodlagos végpontok	Casgevy Infúzióval kezelt betegek* (n=29) [†]
Súlyos VOC miatti kórházi kezeléstől legalább 12 hónapig mentes betegek aránya (HF12) (%) [‡] n (%) (95%-os CI)	29 (100%) (88,1%; 100,0%)
Súlyos VOC-tól mentes időszak hossza a VF12-t elérő betegeknel (hónap) n Medián (min, max)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Azon betegek aránya, akiknél a HbF legalább 3, 6 és 12 hónapig $\geq 20\%$ volt az elemzés időpontjában (%) n % (95%-os CI)	29 100% (88,1%; 100,0%)
Össz-Hb (g/dl) a 6. hónapban n Átlag (SD) a 24. hónapban n Átlag (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Az össz-Hb HbF aránya (%) a 6. hónapban n Átlag (SD) a 24. hónapban n Átlag (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

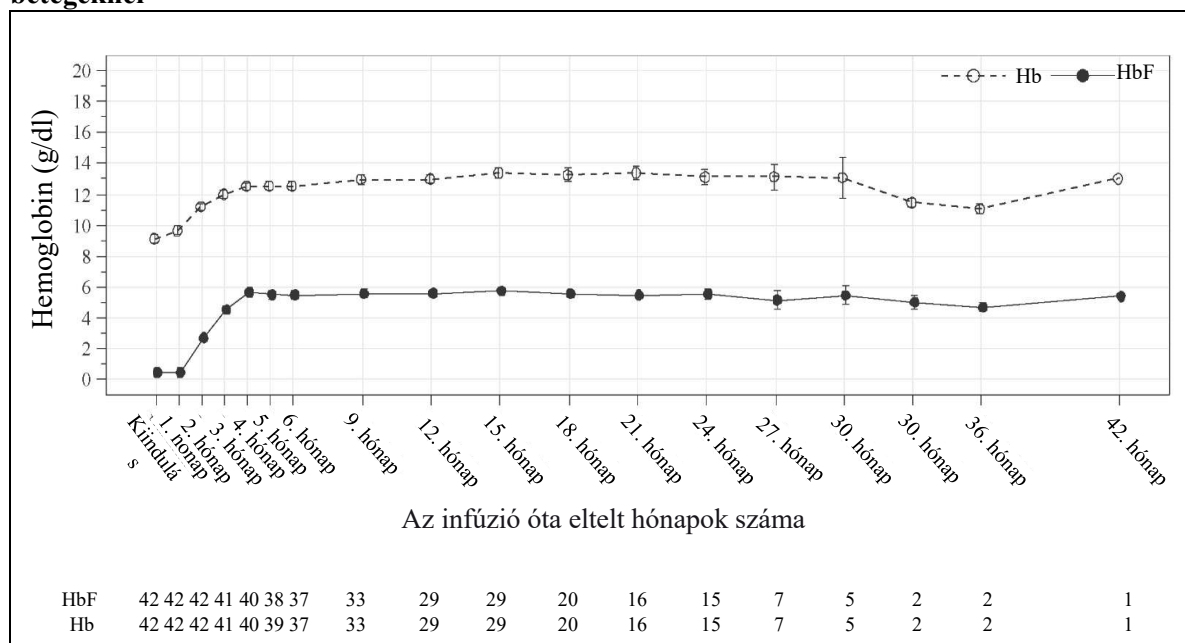
* A 2023 áprilisi adatbázis-zárás alapján végzett időközi elemzés

[†] Az n az elsődleges hatásossági csoportban (PES), a teljes elemzési csoport (FAS) egy részcsoportjában szereplő betegek teljes számát jelenti. Definíció szerint a PES a Casgevy-infúzió után legalább 16 hónapig utánkövetett alanyokat foglalta magában. Ebben a csoportba kerültek azok az alanyok is, akiknél haláleset vagy a Casgevy-vel kapcsolatos mellékhatások miatti megszakítás miatt 16 hónapnál rövidebb volt az utánkövetés, vagy akik a Casgevy-infúzió után több mint 12 hónapig folyamatosan vvt-transzfúziót kaptak.

[‡] A HF12 definíció szerint: a Casgevy infúziót követően legalább 12 hónapig nem volt súlyos VOC-hoz kapcsolódó fekvőbeteg kórházi kezelés. A HF12 értékelése az utolsó, transzplantáció utáni támogatás vagy SCD-kezelés céljából alkalmazott vörösvértest-transzfúzió után 60 nappal kezdődik.

Az össz-Hb (g/dl) és HbF (g/dl) szintje az idő függvényében a 2. ábrán látható minden olyan betegre vonatkozóan, akik Casgevy-t kaptak sarlósejtes betegség kezelésére.

2. ábra: Átlag össz-Hb- (g/dl) és HbF- (g/dl) szintek az idő függvényében SCD-ben szenvedő betegeknél



Az átlagértékek a vonalban, az átlag +standard hiba (SE) és az átlag -SE értékek oszlopok formájában vannak ábrázolva minden vizitnél. Az ábra alatt látható azoknak a betegeknak a száma, akiknél a megfelelő vizitek értékei rendelkezésre állnak.

Az átlagos (SD) össz Hb-szint növekedését már a Casgevy-infúziót követő 3. hónapban megfigyelték, amely a 6. hónapban tovább emelkedett 12,5 (1,8) g/dl-re, és ezt követően is megmaradt.

A HbF által alkotott Hb átlagos (SD) aránya 43,2% (7,6%) volt a 6. hónapban, és ezt követően is megmaradt.

A HbF-szintek növekedésével összhangban a keringő, HbF-et (F-sejteket) expresszáló erythrocyták átlagos (SD) aránya az összes kezelt beteg esetében a 3. hónapban 70,4% (14,0%) volt, és az idő előrehaladtával 93,9%-ra (12,6%) nőtt a 6. hónapban, a szintek ezt követően stabilak maradtak, ami a HbF tartós pancelláris expresszióját jelzi.

Azok az alcsoporthoz tartozók, amelyek az életkor, nem, rassz vagy genotípus alcsoporthoz a VOC-hoz kapcsolódó végpontokra és a hematológiai paraméterekre gyakorolt hatásokat értékelték, nem utaltak e tényezők miatti különbségekre.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Casgevy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően β -thalassemia és sarlósejtes anaemia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Casgevy egy autológ, CRISPR/Cas9 technológiával *ex vivo* génszerkesztett, CD34⁺ sejteket tartalmazó sejterápiás készítmény. A Casgevy jellegéből adódóan a hagyományos farmakokinetikai, felszívódási, eloszlási, metabolizációs és eliminációs vizsgálatok nem alkalmazhatók.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Casgevy egy CRISPR/Cas9 technológiával génszerkesztett CD34⁺ sejt készítmény, ezért hagyományos mutagenitási, karcinogenitási és reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat nem végeztek.

A toxikológiai jellemzőket subletálsan besugárzott, immundeficiens, $3,33 \times 10^7$ génszerkesztett CD34⁺ sejt/ttkg dózissal kezelt NSG egereknél értékelték. Célszerv-toxicitást vagy tumorképző hatást a 20 hetes vizsgálatban nem bizonyítottak.

A preklinikai fejlesztés során a célhelyen kívüli szerkesztés lehetőségét több mint 5000 helyen értékelték, beleértve azokat is, amelyeket emberi genetikai variáció alapján jelöltek. Egészséges donoroktól és betegektől származó szerkesztett CD34⁺ sejtekben nem figyeltek meg célhelyen kívüli szerkesztést. Egy forgalomba hozatalt követő, nem klinikai vizsgálatban (U270-es vizsgálat) további 33, a genetikai variációk jelenléte alapján jelölt, lehetséges célhelyen kívüli szerkesztési helyet értékelték. A betegektől származó szerkesztett CD34⁺ sejtekben 32 helyen nem figyeltek meg célhelyen kívüli szerkesztést. Egy helyen célhelyen kívüli szerkesztést figyeltek meg egy minor variáns allél miatt, ami 91 betegmintából 3-ban (3,3%) volt jelen. Ez a variáns a Cas9 ribonukleoprotein számára komplex kötőmotívumot eredményez a karbamoil-foszfát-szintetáz 1-et (CPS1) kódoló gén intron régiójában. A célhelyen kívüli szerkesztést az allélok kis hányadánál ($\leq 1\%$) figyelték meg, és kiegyensúlyozott inverziót ($<0,25\%$) tartalmazott. A génszerkesztésnek ebben a kisebb allélban várhatóan nem lesznek mellékhatásai, mivel a nem célhely egy intronon belül található, és a CPS1 nem expresszálódik a vérképző sejtekben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CryoStor CS5 (dimetil-szulfoxidot és dextrán 40-et tartalmaz).

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év ≤ -135 °C-on.

Kioldasztás után

Szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C) 20 perc.

6.4 Különleges tárolási előírások

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, a Casgevy-t folyékony nitrogén gőzfázisában ≤ -135 °C-on kell tárolni és szállítani, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre.

A kioldasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Casgevy ciklikus olefin kopolimerből készült krioprezervatív injekciós üvegekben kerül forgalomba. 1,5–20 ml Casgevy-t tartalmaz injekciós üvegenként.

Az injekciós üvegek kartondobozba vannak csomagolva. Egy kartondoboz legfeljebb 9 injekciós üveget tartalmaz. A külső kartondoboz változó számú injekciós üveget tartalmaz a betegspecifikus dózistól függően.

A Casgevy szállítása a gyártás helyéről az ellátóhely tároló létesítményéhez fagyasztva szállításhoz alkalmas tartályban történik. Egy fagyasztva szállításhoz alkalmas kriotartály több kartondobozt is tartalmazhat, amelyek egyetlen betegnek szánt több injekciós üveget is tartalmazhatnak.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A gyógyszerből nem szabad mintát venni, nem szabad azt módosítani vagy besugározni. A besugárzás a készítmény inaktiválódásához vezethet.

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Casgevy-vel történő munkavégzés közben.

A Casgevy átvétele és tárolása

- A Casgevy-t folyékony nitrogén gőzfázisában fagyasztva szállítják a kezelőközpontba.
- Ellenőrizze a betegazonosítókat a készítmény címkéjén/címkéin és a gyártási tétel adatlapján (LIS).
- Folyékony nitrogén gőzfázisában tárolandó ≤ -135 °C-on, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és beadásra.

Előkészítés az alkalmazás előtt

Az infúzió előkészítése

- Egyeztesse a Casgevy kiolvasztásának és az infúzió beadásának időzítését. Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadás időpontját, és ahhoz igazítsa a kiolvasztás kezdő időpontját, hogy a Casgevy készen álljon az infúzióhoz, amikor a beteg is készen áll a kezelésre, mivel a Casgevy-t az injekciós üveg kiolvasztását követő 20 percen belül be kell adni. Egyszerre egy injekciós üveg tartalmát olvassza ki és adja be.
- Kiolvasztás előtt ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Casgevy injekciós üveg(ek)en található egyedi azonosító adatokkal. Ne vegye ki a Casgevy injekciós üveg(ek)et a fagyasztótartályból, ha a címkén lévő betegspecifikus információk nem egyeznek meg a kezelendő beteg adataival.
- A Casgevy egy dózisa egy vagy több fagyasztott, betegspecifikus injekciós üvegben is lehet. Számolja meg az összes injekciós üveget, és a mellékelt gyártási tétel adatlap (Lot information sheet, LIS) segítségével ellenőrizze, hogy minden injekciós üveg a lejárat dátumon belül van-e.
- Kiolvasztás előtt ellenőrizze az injekciós üveg(ek)et, hogy nincsenek-e rajtuk törések vagy repedések. Ha az injekciós üveg sérült, ne adja be a tartalmát.
- Készítse elő a kiolvasztáshoz és a készítmény injekciós üveg(ek)ből történő felszívásához szükséges eszközöket. A vízfürdő kivételével ezek az eszközök egyszer használatosak. Készítsen elő elegendő eszközt minden egyes beadandó injekciós üveghez:
 - vízfürdő,

- alkoholos törlőkendők,
- injekciós üveg adapter (a tű nélküli extrakció lehetővé tétele érdekében),
- 18 mikronos rozsdamentes acél szűrő,
- 30 ml-es luer-lock fecskendő,
- 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat (5-10 ml szükséges injekciós üvegenként),
- 10 ml-es luer-lock fecskendő a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval végzett öblítéshez.

A Casgevy injekciós üvegek kiolvasztása

- Ha a dózis több injekciós üvegből áll, egyszerre egy injekciós üveget olvasszon ki és adjon be. Amíg egy injekciós üveg kiolvad a többi injekciós üvegnek a tartályban, fagyasztva $\leq -135^{\circ}\text{C}$ -on kell maradnia.
- Minden injekciós üveget 37°C -os vízfürdőn olvasszon ki. Ügyeljen arra, hogy a vízfürdő hőmérséklete ne haladja meg a 40°C -ot.
- Minden injekciós üveget az injekciós üveg nyakát fogva, óvatosan az óramutató járásával megegyezően és azzal ellentétes irányban mozgatva olvasszon ki. Ez 10-15 percig tarthat.
- Kiolvasztás közben ne hagyja felügyelet nélkül az injekciós üveget.
- A kiolvasztás akkor fejeződik be, amikor az injekciós üvegben már nem láthatók jégkristályok.
- Kiolvasztás után azonnal vegye ki az injekciós üveget a vízfürdőből.
- A kiolvasztott készítménynek áttetsző sejtdiszperziósnak kell lennie, amely idegen részecskéktől mentes.
- A kiolvasztás után 20 percen belül be kell adni az infúziót.
- A kiolvasztott gyógyszert nem szabad újra lefagyasztani.

A Casgevy beadása

A Casgevy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. A beteg személyazonosságának meg kell egyeznie a Casgevy injekciós üveg(ek)en feltüntetett betegazonosító adatokkal. A Casgevy-t tilos infundálni, ha a betegspecifikus címkén feltüntetett adatok nem egyeznek meg a kezelendő beteg személyazonosságával.

Az egy betegnek szánt dózis több injekciós üvegből is állhat. Minden injekciós üveget be kell adni. Minden mellékelt injekciós üveg teljes térfogatát infundálni kell. Ha a dózishoz egynél több injekciós üveg szükséges, mindegyik injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni a következő injekciós üveg kiolvasztása és beadása előtt.

Az injekciós üveg adapter és a szűrő csatlakoztatása

- Távolítsa el az injekciós üveg kupakjának lepattintható fülét; tisztítsa meg a záródugót alkoholos törlőkendővel.
- Távolítsa el az adaptertüske kupakját.
- Mindkét keze hüvelyk- és mutatóujját használva nyomja be az adaptert az injekciós üveg záródugójába, egyenletes nyomással, amíg egy pukkanást nem hall.
- Húzza felfelé az adaptert, amíg nem érzi, hogy záródik.
- Csatlakoztassa a szűrőt az injekciós üveg adapteréhez.

A Casgevy felszívása az injekciós üvegből

- Csatlakoztasson egy üres 30 ml-es fecskendőt a szűrőhöz.
- Szívja fel az injekciós üveg teljes térfogatát.
- Vegye ki a készítménnyel teli fecskendőt a szűrőből, és tegye félre.
- Szívjon fel 5–10 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót az üres 10 ml-es fecskendőbe.
- Csatlakoztassa a nátrium-klorid oldattal töltött fecskendőt a szűrőhöz.

- Fecskendezze be a nátrium-klorid-oldatot a Casgevy injekciós üvegbe, és húzza ki az üres fecskendőt a szűrőből. Dobja ki az üres fecskendőt.
- Csatlakoztassa a készítménnyel töltött fecskendőt a szűrőhöz.
- Szívja fel az injekciós üveg tartalmát a készítmény fecskendőjébe, majd húzza ki a fecskendőt a szűrőből.
- Az opcionális készítmény/betegazonosító címke lehúzható a gyártási tétel információs lapjáról (Lot information sheet, LIS), és a fecskendőre ragasztható.

A Casgevy beadása centrális vénás katéteren keresztül

- A Casgevy-t a készítmény kiolvasztását követő 20 percen belül kell beadni.
- Minden egyes injekciós üveg infúziója előtt végezze el a beteg személyazonosságának kétszemélyes megerősítését és ellenőrzését az ágy mellett.
- A Casgevy-t intravénás bőlusként kell beadni (intravénás löket).
- Az egy órán belül beadott Casgevy teljes térfogata nem haladhatja meg a 2,6 ml/ttkg-ot.
- Ne használjon beépített szűrőt a Casgevy infúzió beadásakor.
- Minden egyes Casgevy injekciós üveg beadása után öblítse át az elsődleges szerelékét 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ismételje meg a fent felsorolt lépéseket a többi injekciós üvegnél is.

A Casgevy beadása után

- Az első injekciós üveg Casgevy-infúzió beadásától számítva 30 percenként monitorozni kell az életjeleket az utolsó Casgevy injekciós üveg beadását követő 2 óra elteltéig.
- A Casgevy-infúziót követően a HSC-transzplantáció utáni betegellátás standard eljárásait kell követni.
- A Casgevy-infúziót követő első 3 hónapban minden szükséges vérkészítményt be kell sugározni.
- A betegek a jövőben soha nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Casgevy-vel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Casgevy-vel érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1787/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. február 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. február 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓ(I) ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓ(I) ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Amerikai Egyesült Államok

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A Casgevy (exagamglogen autotemcel) egyes tagállamokban való alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultja megállapodik az illetékes állami hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a Casgevy-t forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember (healthcare professional, HCP) és beteg/gondozó, aki majd várhatóan felírja vagy alkalmazza a Casgevy-t, vagy a Casgevy alkalmazását felügyeli, elérhesse/megkapja az alábbi 2 oktatócsomagot, amelyek célja a Casgevy fontos azonosított és lehetséges kockázatainak hangsúlyozása. Ezeket a csomagokat lefordítják a helyi nyelvre, hogy az orvosok és a betegek megértsék a javasolt kockázatcsökkentő intézkedéseket.

• Az orvosoknak szóló oktatóanyag az alábbiakat tartalmazza:

- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató;
- Alkalmazási előírás;
- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató;
- Betegkártya.

• A betegeknek szóló információs csomag az alábbiakat tartalmazza:

- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató;
- Betegkártya;
- Betegtájékoztató;

• Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Az egészségügyi szakembernek tájékoztatnia kell a Casgevy-vel kezelt betegeket, hogy fennáll a késleltetett thrombocytá-kitapadás fontos azonosított kockázata és a sikertelen neutrofil-kitapadás és a génszerkesztéssel összefüggő onkogenezis potenciális kockázata, illetve annak részleteiről, hogy ezeket a kockázatokat hogyan lehet minimalizálni.

A Casgevy kezelési lehetőségként történő bemutatásakor és a kezelési döntés meghozatala előtt az egészségügyi szakembernek meg kell vitatnia a Casgevy kockázat-előny arányát, beleértve a következőket:

- Késleltetett thrombocyta-kitapadás
 - A thrombocytaszámot a szokásos irányelvek és az orvosi megítélés szerint kell ellenőrizni és kezelni. Ha vérzésre utaló klinikai tünetek jelentkeznek, azonnal mérlegelni kell a vérkép meghatározását és egyéb indokolt vizsgálatokat.
 - A betegeket tájékoztatni kell a késleltetett thrombocyta-kitapadás kockázatáról, arról, hogy milyen tünetekre és jelekre kell figyelni, amelyek vérzésre utalhatnak, és hogy orvosi segítséget kell kérni, ha bármilyen vérzésre utaló jelet vagy tünetet észlelnek.
- Sikertelen neutrofil-kitapadás
 - A betegek abszolút neutrofilszámát ellenőrizni kell, és a fertőzéseket a szokásos irányelvek és az orvosi megítélés szerint kell kezelni. A neutrofil-kitapadás sikertelensége esetén a betegeknek mentő CD34⁺ sejteket kell infúzióban adni.
 - A betegeket tájékoztatni kell arról a tényről, hogy ha a Casgevy-kezelés után a kitapadás sikertelen lesz, akkor tartalék CD34⁺ sejtek infúziójára lesz szükségük, és nem részesülnek a Casgevy-kezelés előnyeiből, valamint továbbra is ki lesznek téve a lehetséges hosszú távú kockázatoknak.
- Génszerkesztéssel összefüggő onkogenezis
 - A génszerkesztéssel kapcsolatos onkogenezis elméleti kockázat. A Casgevy-kezelés után a betegeket évente ellenőrizni kell (beleértve a teljes vérképet) a standard irányelveknek és az orvosi megítélésnek megfelelően. Ha vér- és csontvelőmintákat vesznek a rosszindulatú hematológiai daganat diagnosztizálására, az egészségügyi szakembereknek további mintákat kell venniük a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzendő elemzés céljából a malignitás Casgevy-kezeléssel való összefüggésének értékelésére, amennyiben a malignitás megerősítést nyer.
 - A betegeket tájékoztatni kell a génszerkesztéssel kapcsolatos onkogenezis elméleti kockázatáról, és arról, hogy orvoshoz kell fordulniuk, ha myelodysplasia, leukémia vagy lymphoma ezen jelei és tünetei jelentkeznek.
- Az egészségügyi szakembereknek a betegkártyát és a betegek/gondozók számára készült útmutatót át kell adniuk a betegeknek/gondozóknak.
- A hosszú távú hatásokról kevés információ áll rendelkezésre, ezért a TDT vagy SCD miatt Casgevy-vel kezelt betegek körében a hosszú távú biztonságossági és hatékonysági eredményeket értékelő, hosszú távú, regiszter alapú vizsgálatban való részvétel bátorítandó. Az egészségügyi szakembernek emlékeztetnie kell a betegeket a hosszú távú hatások 15 éves, regiszter alapú vizsgálatába való bevonás fontosságára és a további információk megszerzésének módjára.
- **A betegeknek szóló figyelmeztető kártyának** a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:
 - Ez a kártya tájékoztatja az egészségügyi szakembereket arról, hogy a beteg Casgevy-infúziót kapott.
 - A betegnek minden egészségügyi ellátás alkalmával meg kell mutatnia a betegkártyát az orvosnak vagy a nővérnek.
 - A beteg vérvizsgálatait az orvos utasításai szerint kell elvégezni.
 - A betegnek orvoshoz kell fordulnia az alacsony vérlemezke- vagy fehérvérsejtszám bármilyen jele esetén: súlyos fejfájás, rendellenes véraláfutás, elhúzódó vérzés, vagy sérülés nélküli vérzés (például orrvérzés, fogínyvérzés, véres vizelet, széklet vagy hányadék, vagy véres köhögés), láz, hidegrázás vagy fertőzések.

- A vérrák elméleti kockázatot jelent. A betegnek orvoshoz kell fordulnia fáradtság, megmagyarázhatatlan láz, éjszakai izzadás, megmagyarázhatatlan fogyás, gyakori fertőzések, légszomj vagy a nyirokcsomók duzzanatának bármilyen jele esetén.

- **A betegeknek/gondozóknak szóló útmutatónak** következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

Az útmutató elmagyarázza, hogy mennyire fontos a Casgevy-kezelés kockázat-haszon arányának teljes mértékű megértése, valamint azt, hogy a hosszú távú hatásokról korlátozott információ áll rendelkezésre.

Ezért a kezelés megkezdésére vonatkozó döntés meghozása előtt az orvos megbeszéli a következőket a beteggel/gondozóval:

- Hogyan ismerhető fel a késleltetett thrombocyta-kitapadás fontos és azonosított kockázata és a sikertelen neutrofil-kitapadás fontos potenciális kockázata, és hogyan lehet azokat minimalizálni, beleértve a thrombocyta- és a neutrofilszám rendszeres monitorozásának szükségességét rendszeres vérvizsgálattal a biztonságos szintre való visszaállításig.
- Elmagyarázza, hogy fennáll a génszerkesztéssel kapcsolatos onkogenezis elméleti kockázata, és ezt évente ellenőrizni kell.
- Elmagyarázza, hogy a Casgevy-kezelés után a neutrofil-kitapadás sikertelensége esetén módosíthatatlan mentősejteket fognak infúzióban beadni, és a beteg nem részesül a Casgevy-kezelés előnyeiben, miközben továbbra is ki lesz téve a lehetséges hosszú távú kockázatoknak.
- Javasolja a betegnek, hogy forduljon orvoshoz az alacsony vérlemezkeszám bármilyen jele esetén: súlyos fejfájás, rendellenes véraláfutás, elhúzódó vérzés, vagy sérülés nélküli vérzés (például orrvérzés, fogínyvérzés, véres vizelet, széklet vagy hányadék, vagy véres köhögés).
- Javasolja a betegnek, hogy forduljon orvoshoz az alacsony fehérvérsejtszám bármilyen jele, például láz, hidegrázás vagy fertőzések esetén.
- Mivel a vérrák elméleti kockázatot jelent, az orvosnak javasolnia kell, hogy a beteg forduljon orvoshoz a vérrák bármilyen jele, például fáradtság, megmagyarázhatatlan láz, éjszakai izzadás, megmagyarázhatatlan fogyás, gyakori fertőzések, légszomj vagy a nyirokcsomók duzzanata esetén.
- A beteg kapni fog egy betegkártyát, amit minden egészségügyi ellátás alkalmával meg kell mutatnia az orvosnak vagy a nővérnek.
- Tájékoztatja a beteget, hogy korlátozott információ áll rendelkezésre a Casgevy hosszú távú hatásairól, valamint a 15 éves, hosszú távú surveillance-re vonatkozó, regisztrációs alapú vizsgálatban való részvétel fontosságáról.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az exagamglogen autotemcel transzfúziófüggő β -thalassemiában (transfusion dependent β thalassemia, TDT) és súlyos sarlósejtes betegségben (sickle cell disease, SCD) szenvedő, 12 éves és idősebb betegek kezelésében mutatott hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy jóváhagyott	2043. december 31.

Leírás	Lejárat napja
protokoll szerinti regiszter alapú (adatgyűjtéses) vizsgálatot kell elvégeznie és az abból származó eredményeket be kell nyújtania.	

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az exagamglogen autotemcel transzfúziófüggő β -thalassemiában (transfusion dependent β -thalassemia, TDT) szenvedő, 12 éves vagy idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 111-es, 1/2/3 fázisú, az exagamglogen autotemcel egyszeri dózisének biztonságosságát és hatásosságát transzfúziófüggő β -thalassemiában szenvedő betegeknél értékelő vizsgálat végleges eredményeit.	2026. augusztus 31.
Az exagamglogen autotemcel súlyos sarlósejtes betegségben (sickle cell disease, SCD) szenvedő, 12 éves és idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának igazolására, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 121-es, 1/2/3 fázisú, az exagamglogen autotemcel egyszeri dózisének biztonságosságát és hatásosságát súlyos SCD-ben szenvedő betegeknél értékelő vizsgálat végleges eredményeit.	2026. augusztus 31.
Az exagamglogen autotemcel súlyos sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő, 12 éves és idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának igazolására, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 151-es, 3. fázisú, az exagamglogen autotemcel egyszeri dózisének biztonságosságát és hatásosságát súlyos SCD-ben szenvedő, 2-11 év közötti gyermekgyógyászati betegeknél értékelő vizsgálat végleges eredményeit.	2027. december 31.
Az exagamglogen autotemcel transzfúziófüggő β -thalassemiában (TDT) és súlyos sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő, 12 éves vagy idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának igazolására, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 161-es, 3b fázisú, az exagamglogen autotemcel egyszeri dózisének hatásosságát és biztonságosságát TDT-ben vagy súlyos SCD-ben szenvedő betegeknél értékelő vizsgálat időközi eredményeit.	2027. december 31.
Az exagamglogen autotemcel hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a súlyos sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő, 12 éves és idősebb betegeknél, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 171-es, 3. fázisú, az exagamglogen autotemcel egyszeri dózisének biztonságosságát és hatásosságát súlyos SCD-ben szenvedő, β^S/β^C genotípusú betegeknél értékelő vizsgálat végleges eredményeit.	2032. június 30.
Az exagamglogen autotemcel transzfúziófüggő β -thalassemiában (TDT) és súlyos sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő, 12 éves vagy idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának megerősítésére, a	Időközi jelentés: 2027. december 31.

Leírás	Lejárat napja
forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy jóváhagyott protokoll szerinti regiszter alapú vizsgálat időközi eredményeit.	Beszámolók az elemzések előrehaladtáról: az évenkénti megújítások alkalmával
Az exagamglogen autotemcel transzfúziófüggő β-thalassemiaában (TDT) és súlyos sarlósejtes betegségben (SCD) szenvedő, 12 éves vagy idősebb betegek kezelésében mutatott hatásosságának és biztonságosságának igazolására, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 131-es, hosszú távú utánkövetéses, nyílt vizsgálat időközi eredményeit, amely az exagamglogen autotemcel biztonságosságát és hatásosságát értékeli 15 éven keresztül olyan TDT-ben és súlyos SCD-ben szenvedő betegeknél, akik exagamglogen autotemcel kezelést kaptak korábbi klinikai vizsgálatokban.	Időközi jelentések: 2026. augusztus 31. és 2029. augusztus 29.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Casgevy $4-13 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
exagamglogen autotemcel (CD34⁺ sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A *BCL11A* gén erythroid-specifikus enhancer régióján génszerkesztett autológ, humán eredetű CD34⁺ sejtek. Injekciós üvegenként $4-13 \times 10^6$ sejt/ml-t tartalmaz.
Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

CryoStor CS5 (dimetil-szulfoxidot és dextrans 40-et tartalmaz). További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

1,5-20 ml injekciós üvegenként

Az adott betegre vonatkozóan a szükséges injekciós üvegek számát és a CD34⁺ sejtek injekciós üvegenkénti számát lásd a gyártási tétel adatlapját.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az injekciós üvegeket a dobozban ≤ -135 °C-on kell tárolni a kiolvasztásig és a beadásig. Nem fagyasztható újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1787/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Betegazonosító:
Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
COI azonosítószám:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Casgevy $4-13 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
exagamglogen autotemcel (CD34⁺ sejtek)
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Betegazonosító:
Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
COI azonosítószám:
Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,5-20 ml injekciós üvegenként.
Az adott betegre vonatkozóan a szükséges injekciós üvegek számát és a CD34⁺ sejtek injekciós üvegenkénti számát lásd a gyártási tétel adatlapján.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**AZ EGY BETEGHEZ TARTOZÓ EGYES SZÁLLÍTMÁNYOKHOZ MELLÉKELT
GYÁRTÁSI TÉTEL ADATLAPJÁN (LOT INFORMATION SHEET, LIS)
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Casgevy $4-13 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
exagamglogen autotemcel (CD34⁺ sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A *BCL11A* gén erythroid-specifikus enhancer régióján génszerkesztett autológ, humán CD34⁺ sejtek.
Injekciós üvegenként $4-13 \times 10^6$ sejt/ml-t tartalmaz.
Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

**3. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA, ÉS A GYÓGYSZER ADAGJA**

A biztosított tétel(ek)re vonatkozó információk:

Gyártási szám	COI	SEC	DIN (Sorolja fel az összes mintavételt)	Injekciós üvegek száma	Össztérfogat (ml)	CD34 ⁺ koncentráció a készítményben ($\times 10^6$ sejt/ml)	CD34 ⁺ sejtek összesen ($\times 10^6$)

	A dózishoz szükséges injekciós üvegek száma	Dózis ($\times 10^6$ CD34 ⁺ sejt/kg)
Összesen		

A csomagban található fecskendőcímke/címkék: [injekciós üvegenként egy fecskendőcímkét kell nyomtatni]

Betegazonosító:
Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
COI azonosítószám:
Lot:

**4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Őrizze meg ezt a dokumentumot, és a Casgevy alkalmazásának előkészítésekor legyen elérhető. Kizárólag autológ alkalmazásra.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az injekciós üvegeket kartondobozban $\leq -135^{\circ}\text{C}$ -on tárolja a kioltásig és a beadásig. Ha a dózis több injekciós üvegből áll, egyszerre egy injekciós üveget olvasszon ki és adjon be. Kioltás után nem fagyasztható újra.

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

EXP

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

SEC:
Betegazonosító:
Keresztnév:
Vezetéknév:
Beteg születési ideje:
COI ID:
DIN:

10. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1787/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy a gondozó számára

Casgevy $4-13 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió exagamglogen autotemcel (CD34⁺ sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Casgevy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Casgevy alkalmazása előtt
3. Hogyan állítják elő és adják be a Casgevy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Casgevy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Casgevy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Casgevy?

A Casgevy egy génterápiás gyógyszer, amelynek a hatóanyaga az úgynevezett exagamglogen autotemcel.

A Casgevy-t a saját vére őssejtjeiből állítják elő, kifejezetten az Ön számára. A vér-őssejtek képesek más vörösvérsejtté alakulni, beleértve a vörösvértesteket, fehérvérsejteket és vérlemezkéket. Ezeket a sejteket az Ön véréből gyűjtik össze, majd genetikailag módosítják azokat, és Önnek adják vissza transzplantációként egy kórházban.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Casgevy?

A Casgevy az alábbi betegek kezelésére alkalmazható:

- **Béta-talasszémiában szenvedő 12 éves és idősebb betegek**, akiknek rendszeres vérátömlesztésre van szükségük (transzfúziófüggő β -talasszémia, transfusion dependent thalassemia, TDT). A TDT-ben szenvedő betegek szervezetében egy géndefektus miatt nem termelődik hemoglobin, ami a szervezetben az oxigén szállítását végző fehérje. Ez vérszegénységet okoz, és a betegeknek rendszeres vérátömlesztésre van szükségük.
- **Sarlósejtes betegségben (sickle cell disease, SCD) szenvedő 12 éves és idősebb betegek**, akiknek gyakori fájdalmas krízisei vannak (úgynevezett vazookkluzív krízisek vagy VOC-k). A sarlósejtes betegségben szenvedő betegekben egy géndefektus miatt a hemoglobin más formája van jelen, mint egészséges emberekben (sarlósejtes hemoglobin vagy HbS). A HbS miatt a szervezetük kóros, sarló alakú vörösvértesteket termel, amelyek összetapadnak és nem tudnak könnyen mozogni az erekben. Ez az erek elzáródásához vezethet, VOC-t okozva.

Hogyan fejti ki hatását a Casgevy?

A Casgevy a hemoglobin F (*magzati hemoglobin* vagy HbF) nevű speciális hemoglobin termelődésének fokozásával fejti ki hatását. A nagyobb mennyiségű HbF javítja a vörösvértestek termelődését és működését. Emiatt a TDT-ben szenvedő betegeknek esetleg nincs szükségük vérátömlesztésre, a sarlósejtes betegségben szenvedőknél pedig a VOC-k kialakulását is megakadályozhatja.

2. Tudnivalók a Casgevy alkalmazása előtt

Nem kaphat Casgevy-t:

- **ha allergiás az exagamglogen autotemcelre** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **ha allergiás** azon gyógyszerek **bármely összetevőjére**, amelyeket a Casgevy-kezelésre való felkészítés céljából fognak Önnek beadni (lásd 3. pont).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik érvényes Önre vagy ha nem biztos ebben. A kezelést nem fogja megkapni, ha bármelyik gyógyszerre allergiás.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Casgevy alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Casgevy-kezelés előtt:

- **Két másik típusú gyógyszert** fog kapni a Casgevy beadása előtt. Ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatos további információk a 3. pontban találhatóak.
 - **Mobilizáló gyógyszer(ek)**, amelyek a vér-összejtek a csontvelőből a vérkeringésbe juttatják, ez által lehetővé téve azok összegyűjtését a Casgevy előállításához. Ez a lépés 2–6 napot vesz igénybe.
 - **Kondicionáló gyógyszer** fog kapni röviddel a Casgevy beadása előtt. Ez helyet készít a csontvelőben az új vörösvérsejtek növekedéséhez a Casgevy-kezelés után.
- Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a **kondicionáló gyógyszer termékenységére gyakorolt lehetséges hatását**. Lásd alább a „*Férfiak és nők termékenysége*” című részt.
- SCD-ben szenvedő betegeknél nehezebb lehet a vér-összejtek a csontvelőből mozgósítani, és így összegyűjteni, mint a TDT-ben szenvedőknél. Ezért több összejt-mobilizációra és gyűjtésre lehet szükség az SCD-ben szenvedőknél, mint a TDT-ben szenvedőknél.

A Casgevy-kezelés után:

- Egy ideig kevesebb vörösvérsejtje lesz, amíg a Casgevy be nem épül a csontvelőjébe. Ez az alábbiakat jelenti:
 - Alacsony vérlemezkeszint (olyan sejtek, amelyek a vérárvadást segítik elő). Az alacsony vérlemezkeszint vérzést okozhat.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alacsony vérlemezkeszámra utaló alábbi jelek bármelyikét észleli: súlyos fejfájás, kóros vérárvadatok, elhúzódó vérzés vagy sérülés nélküli vérzés, például orrvérzés, fogínyvérzés, vér a vizeletben, székletben vagy hányásban, vagy vér felkőhögése.
 - A neutrofil sejtek (a fertőzések megelőzéséért felelős fehérvérsejt-típus) alacsony szintje. Az alacsony neutrofilszint növelheti a fertőzések valószínűségét.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alacsony fehérvérsejtszint alábbi tüneteit észleli: láz, hidegrázás vagy fertőzések más jelei, például torokfájás, köhögés vagy légszomj, fájdalom vagy égő érzés vizeléskor vagy gyakori vizelés, vagy hasmenés.
- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérképét, és szükség szerint kezelni fogja Önt. Kezelőorvosa megmondja, mikor áll vissza vérlemezkeszintje és neutrofilszintje a biztonságos szintre.

- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérképét és általános egészségi állapotát, hogy segítsen a kutatóknak megérteni a Casgevy hosszú távú hatásait.
- Egyes betegeknél a hemoglobinszint alacsonyabb lehet, mint ami általában várható az életkoruk és nemük alapján.
- A Casgevy-kezelést követően elméletileg fennáll a vérrák (mielodiszplázia, leukémia vagy limfóma) kockázata, bár ezt a Casgevy-vel végzett vizsgálatokban nem észlelték. Kezelőorvosa 15 éven keresztül évente legalább egyszer ellenőrizni fogja Önt a vérrák esetleges jeleinek felismerése céljából.
- A Casgevy dimetil-szulfoxid (DMSO), dextrán 40 és Cas9 összetevői súlyos allergiás reakciót okozhatnak. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a Casgevy-kezelés alatt és után megfigyelés alatt fogja tartani Önt az allergiás reakció jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Lásd még a 2. pontot, „A Casgevy nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz”.
- A Casgevy-t tesztelik fertőző mikrobák jelenlétére, de a fertőzés alacsony kockázata továbbra is fennáll. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfigyelés alatt fogja tartani Önt a fertőzések jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és szükség szerint kezelni fogja azokat.
- A Casgevy-kezelés után **nem adhat** vért, szervet, szövetet vagy sejteket.
- A Casgevy a saját sejtjeiből készül, és csak Önnek adják be. A sejtalapú gyógyszerekkel kapcsolatos információkat 30 évig meg kell őrizni abban a kórházban, ahol a kezelést kapja. A megőrzött információ az Ön nevét, a kapott Casgevy készítmény nevét és gyártási számát tartalmazza.

Ha a Casgevy-kezelést nem sikerül befejezni vagy a kezelés sikertelen

Ha a Casgevy nem adható be a kondicionáló gyógyszer után, vagy ha a módosított vér-összetek nem tapadnak meg a szervezetben, a kezelőorvos dönthet úgy, hogy bead Önnek vénásan egy injekciót, ami a mentősejteit (saját eredeti és kezeletlen vér összetettjeit) tartalmazza, amelyeket a kezelés megkezdése előtt gyűjtöttek és tároltak (lásd 3. pont). Ha mentősejteket kap, akkor nem lesz előnye a kezelésből, és továbbra is szüksége lesz a transzfúziófüggő β -talasszémia, TDT vagy a sarlósejtes betegség, SCD kezelésére.

12 év alatti gyermekek

A Casgevy nem adható 12 év alatti gyermekeknek. Még nem ismert, hogy a Casgevy biztonságos és hatékony-e ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Casgevy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A kondicionáló gyógyszer beadása előtt legalább 7 napig **ne szedjen olyan gyógyszereket, amelyek eltávolítják a vasat** a szervezetéből (kelátképző szereket, például deferoxamint, deferipront és/vagy deferaziroxot). Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy a Casgevy-kezelés után elkezdheti-e szedni ezeket a gyógyszereket, és mikor.

Ne szedjen a **sarlósejtes betegség kezelésére egyéb gyógyszereket** (például hidroxü-ureát/hidroxikarbamidot, krizanlizumabot vagy voxelotort) legalább 8 hétig a mobilizációs és kondicionáló gyógyszerek beadása előtt. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, hogy a Casgevy-kezelés után el kell-e kezdenie szedni ezeket a gyógyszereket, és mikor.

Az "élő kórokozót tartalmazó vakcinának" nevezett vakcinák nem adhatók be a Casgevy-kezelés előkészítésére használt kondicionáló gyógyszer beadását megelőző 6 hetes időszakban, valamint a

kezelés után, amíg az immunrendszer (a szervezet védekező rendszere) regenerálódik. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen **védőoltásra** van szüksége.

Terhesség

Ezt a kezelést terhesség alatt nem szabad alkalmazni a kondicionáló gyógyszer lehetséges hatásai miatt. A Casgevy terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. Beszéljen kezelőorvosával a Casgevy beadását követő terhességről.

Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet a Casgevy-kezelés után, **azonnal forduljon kezelőorvosához**.

Ha Ön fogamzóképes nő, a mobilizációs és kondicionáló gyógyszerek megkezdése előtt **terhességi tesztet fognak Önnél végezni**, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy Ön nem terhes.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Ha Ön fogamzóképes nő vagy nemzőképes férfi, akkor a mobilizációs kezelés kezdetétől és a Casgevy beadását követően **legalább 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia**. Beszélje meg kezelőorvosával, mely fogamzásgátló módszerek a megfelelőek.

Szoptatás

A kondicionálás ideje alatt a szoptatást abba kell hagyni a kondicionáló gyógyszer lehetséges hatásai miatt. Nem ismert, hogy a Casgevy összetevői bejuthatnak-e az anyatejbe. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a szoptatás előnyeit a gyermek számára a kezelés lehetséges kockázataival szemben.

Termékenység férfiaknál és nőknél

Előfordulhat, hogy a kondicionáló gyógyszer beadása után nem eshet teherbe vagy nem nemzhet gyermeket. **A kezelés előtt meg kell beszélnie kezelőorvosával a lehetőségeit**. Ezek közé tartozhat a reprodukív anyag (például petesejtek, spermiumok) tárolása későbbi felhasználás céljából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Casgevy-kezelés előtt alkalmazott mobilizációs és kondicionáló gyógyszerek szédülést és fáradtságot okozhatnak. Ha szédül, fáradt vagy rosszul érzi magát, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és ne vegyen részt olyan tevékenységben, amely éberséget igényel.

A Casgevy nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz

Ez a gyógyszer körülbelül 5,3-70 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel az ajánlott maximális napi nátrium bevitel 0,3-4%-ának felnőtteknél. Az egy adagot tartalmazó injekciós üvegek száma betegenként változik.

Ez a gyógyszer körülbelül 50 mg DMSO-t tartalmaz milliliterenként. Lásd 2. pont, "Figyelmeztetések és óvintézkedések".

3. Hogyan állítják elő és adják be a Casgevy-t?

A Casgevy-kezelést csak egyszer alkalmazzák.

A Casgevy kizárólag minősített kezelőközpontban (szakkórházban) alkalmazható, és csak az összejt-transzplantációban és a vérképzőszervi betegségben, például TDT-ben és SCD-ben szenvedő betegek kezelésében jártas szakorvosok adhatják be.

1. LÉPÉS: A Casgevy-kezelés előtt kezelőorvosa **mobilizáló gyógyszert** fog adni Önnel. Ez a gyógyszer a vér őssejtjeit a csontvelőből a véráramba mozgósítja. A sejteket ezután egy gépben gyűjtik össze, amely elválasztja a különböző vérszöveteket (ezt *aferézisnek* nevezik). A teljes lépést többször is elvégezhetik. A gyűjtés minden alkalommal körülbelül egy hétig tart.

A „mentősejteket” szintén a kórházban gyűjtik és tárolják. Ezek az Ön meglévő vér őssejtjei, amelyeket kezeletlenül tartanak, arra az esetre, ha a kezelési folyamat során probléma merülne fel. Lásd fent a 2. pontot, „Ha a Casgevy-kezelést nem sikerül befejezni vagy a kezelés sikertelen”.

2. LÉPÉS: Vér-őssejtjeit a gyártóhelyre fogják küldeni, ahol a **Casgevy előállításához használják fel őket**. A sejtgyűjtéstől számítva akár 6 hónapig is eltarthat a Casgevy előállítása és vizsgálata, mielőtt visszaküldik kezelőorvosának.

3. LÉPÉS: Röviddel az őssejtátültetés előtt a kezelőorvos **kondicionáló gyógyszert** fog adni Önnek a kórházban. Ez a lépés 2-6 napig tart és felkészíti Önt a kezelésre azáltal, hogy eltávolítja a sejteket a csontvelőből, így azok helyettesíthetők lesznek a Casgevy módosított sejtjeivel. Miután megkapta ezt a gyógyszert, a vérsejtszám nagyon alacsony szintre fog csökkenni (lásd 4. pont). Ön ettől kezdve a Casgevy-infúzió beadásáig a kórházban fog maradni.

4. LÉPÉS: Egy vagy több Casgevy-t tartalmazó injekciós üveg tartalmát fogják injekcióban beadni egy vénába, központi vénás katéteren keresztül. A központi vénás katéterek vékony, rugalmas csövek, amelyeket az orvos egy nagy vénába helyez, hogy hozzáférjen a véráramhoz. A katéterek kockázata a fertőzések és a vérrögképződés. Az orvos és a nővérek ellenőrizni fogják Önt a centrális vénás katéter esetleges szövödményei tekintetében. Az összes injekció beadása néhány óráig tarthat. Miután beadták Önnek a Casgevy-t, kórházban kell maradnia, hogy a kezelését végző egészségügyi szakemberek szorosan figyelemmel kísérhessék a felépülését. Ez körülbelül 2 hónapig fog tartani, de ez az időtartam változhat. A kezelőorvosa dönti el, mikor mehet haza.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a lehetséges mellékhatásokról.

Néhány mellékhatás a mobilizáló és a kondicionáló gyógyszerhez kapcsolódik. Olvassa el ezen gyógyszerek betegájékoztatóját is.

Az alábbi súlyos mellékhatások jelentkezhetnek a kezelést követő első napokban vagy hetekben, de sokkal később is kialakulhatnak.

- Fájdalom a has jobb felső részében a bordák alatt, a szemek vagy a bőr besárgulása, gyors súlygyarapodás, a karok, a lábak és a has duzzanata, valamint légzési nehézség.
Ezek egy súlyos májbetegség, az úgynevezett vénaelzáródásos betegség jelei lehetnek.
- Súlyos fejfájás, kóros véraláfutások, elhúzódó vérzés vagy sérülés nélküli vérzés, például orrvérzés, fogínyvérzés, véres vizelet, széklet vagy hányás, illetve vér felkőhögése.
Ezek trombocitopénia, azaz alacsony vérlemezkesszint jelei lehetnek, ami csökkenti a vér alvadási képességét és vérzést okozhat.
- Láz, hidegrázás vagy fertőzések.
Ezek a neutropénia, azaz a fertőzések ellen küzdő neutrofil nevű fehérvérsejtek alacsonyabb szintjének jelei lehetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli.

A mobilizáló gyógyszerrel és a sejtgyűjtéssel kapcsolatos egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthet)

- hányinger
- hányás
- fejfájás
- hasi fájdalom
- csont- vagy izomfájdalom

Gyakori (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- tüdőbetegség, amely hirtelen fellépő mellkasi fájdalom, láz, légzési nehézség tüneteivel, valamint a tüdőben kialakuló folyadékgyülem mellkasröntgen során észlelt jeleivel jár, ami sarlósejtes betegségben (akut mellkasi szindróma) fordul elő
- fájdalmas sarlósejtes krízis (sarlósejtes betegség)
- láz
- fehérvérsejtek emelkedett szintje (leukocitózis)
- hasmenés
- száj- és torokfájdalom
- szájzsibbadás
- ízületi fájdalom
- általános fájdalom
- fáradtságérzés
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia)
- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia)
- magas foszfátszint a vérben (hiperfoszfátémia)

A kondicionáló gyógyszerrel kapcsolatos egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthet)

- láz az alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egy típusa) időszakában (lázás neutropénia)
- alacsony vörösvértestszint (anémia)
- alacsony limfocitaszám, ami a fehérvérsejtek egy fajtája (limfopénia)
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia)
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia)
- magas foszfátszint a vérben (hiperfoszfátémia)
- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia)
- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfátémia)
- folyadékgyülem
- fejfájás
- láz
- fáradtságérzés
- orrvérzés
- hányinger
- hányás
- hasfájás
- gyomornyálkahártya-gyulladás
- székrekedés
- hasmenés
- száj- és torokfájdalom
- nyálkahártya-gyulladás, mint például ínygyulladás (mukozitisz)
- csökkent étvágy
- fogyás
- csont- vagy izomfájdalom
- bőrszárazság
- pikkelyes bőr
- a bőr és a körmök elszíneződése
- apró vérpontok a bőr alatt
- bőrkiütés
- hajhullás (alopécia)
- magas bilirubinszint a vérben, ami a vörösvértestek egyik bomlásterméke, amely a bőr és a szem elszíneződését sárgás okozhatja (hiperbilirubinémia)

- egy májenzim emelkedett vérszintje (glutamát-piruvát-transzamináz)

Gyakori (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- tüdőgyulladásához hasonló tünetek, például láz, hidegrázás, köhögés és légzési nehézség, amelyek úgy fordulnak elő, hogy nincs jele fertőzésnek a tüdőben (idiopátiás tüdőgyulladás szindróma)
- a tüdő nem képes oxigént juttatni a vérbe (légzési elégtelenség)
- légzési nehézség
- fertőzés a vérben (szepszis)
- a *Klebsiella* baktérium által okozott fertőzés a vérben (Klebsiella szepszis)
- a tüdő fertőzése (pneumonia)
- gomba által okozott szájfertőzés (orális kandidiázis)
- a szőrtüszők fertőzése (follikulitisz)
- gyors szívverés (tahikardia)
- májenzimek vérszintjeiek emelkedése (glutamát-piruvát-transzamináz, gamma-glutamil-transzferáz)
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- alacsony oxigénszint a vérben (hipoxia)
- májmegnagyobbodás
- lépmegenagyobbodás
- idegkárosodás a karokban és/vagy a lábokban, amely fájdalmat vagy zsibbadást, égő érzést és bizsergést okoz (perifériás neuropátia)
- idegrendszeri problémák, amelyek fájdalmat vagy zsibbadást, égő és bizsergő érzést okoznak (perifériás szenzoros neuropátia)
- idegfájdalom
- ízérezésviz
- homályos látás
- szemszárazság
- höhullámok
- köhögés
- emésztési zavar
- olyan betegség, ahol a gyomorsav a gyomorból a nyelőcsőbe áramlik (gasztroözofoágális reflux betegség)
- ínyvérzés
- torokfájás
- nyelési nehézség
- a vastagbél gyulladása, ami fájdalommal és hasmenéssel jár (kolitisz)
- a nyelőcső gyulladása (özofágitisz)
- véres hányás
- végbélvérzés
- gyomor- és bélgyulladás
- szájfekélyek
- általános fájdalom
- fájdalom vizelés közben
- véres vizelet
- kimaradt menstruáció
- menstruációk közötti vérzés
- rendszertelen menstruáció
- fájdalom a szeméremtestben és a hüvelyben
- korai menopauza
- testtömeg-gyarapodás
- véraláfutás
- viszketés
- a bőr kipirosodása

- vágások vagy karcolások a bőrön
- minden típusú vérsejt alacsony szintje (páncitopénia)
- a retikulociták alacsony szintje, ami az éretlen vörösvértestek egy fajtája (retikulocitopénia)
- vérzés az agy egyensúlyt és mozgáskoordinációt szabályozó területén (agyvérzés)
- az agyat és a gerincvelőt körülvevő folyadék kóros felhalmozódása (hidrokefalusz)
- alacsony *albuminszint*, ami egy vérfehérje (hipoalbuminémia)
- alacsony kalciumszint a vérben (hipokalcémia)
- ízületi fájdalom
- hosszabb véralvadási idő
- a gyulladás egyik indikátorának magasabb szintje (C-reaktív protein)
- hosszabb ideig tart, amíg az átültetett sejtek elkezdnek növekedni és normális vérsejteket termelni (késleltetett kitapadás)

A Casgevy-vel kapcsolatos egyéb mellékhatások

Gyakori mellékhatások (10 ember közül legfeljebb 1-et érinthet)

- az immunrendszer zavara (hemofagocitás limfohisztocitózis), amikor a fehérvérsejtek bizonyos típusai (hisztociták és limfociták) felhalmozódnak a szövetekben, ami túlzott gyulladást és szövetpusztulást okoz. A tünetek közé tartozhat a nem fertőzés okozta láz, amely nem reagál az antibiotikumokra, a máj és/vagy a lép megnagyobbodása, a bőrkiütés, légzési problémák, könnyen kialakuló véraláfutások, alacsony vérnyomás, veseműködési zavarok és szívproblémák
- légzési nehézség, amely miatt oxigénre lehet szükség a légzés elősegítéséhez, néha mellkasi fájdalommal, lázzal, hidegrázással vagy köhögéssel (akut respiratorikus distressz szindróma)
- tüdőgyulladásához hasonló tünetek, például láz, hidegrázás, köhögés és légzési nehézség, amelyek úgy fordulnak elő, hogy nincs jele fertőzésnek a tüdőben (idiopátiás tüdőgyulladás szindróma)
- gyors szívverés (tahikardia)
- alacsony vörösvértestszint (anémia)
- alacsony fehérvérsejtszint (leukopénia)
- alacsony kalciumszint a vérben (hipokalcémia)
- fejfájás
- zsibbadás, bizsergő vagy szúró érzés (parestézia)
- orrvérzés
- bőrkiütés
- apró vérpontok a bőr alatt
- láz
- hidegrázás
- hosszabb ideig tart, amíg az átültetett sejtek elkezdnek növekedni és normális vérsejteket termelni (késleltetett kitapadás)
- hidegrázás és a szívfrekvencia növekedése a Casgevy beadása alatt (infúzióval kapcsolatos reakciók).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármelyik mellékhatás rosszabbodik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Casgevy-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak és egészségügyi szakembereknek szólnak.

Mivel ezt a gyógyszert szakképzett orvos vagy egészségügyi szakember adja be, ők felelősek a gyógyszer helyes tárolásáért a felhasználás előtt és alatt, valamint a megfelelő megsemmisítésért.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és minden injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Fagyasztva, -135 °C-on vagy az alatt tárolandó, legfeljebb két évig. Az injekciós üvege(ke)t tartsa a kartondobozban, amíg készen nem áll a kiolvasztásra. Egyszerre egy injekciós üveget szabad kiolvasztani. Ne olvassza ki, amíg készen nem áll az infúzió beadására. Kiolvasztás után nem fagyasztható újra. Kiolvasztás után szobahőmérsékleten (20 °C és 25 °C között) tárolandó, és 20 percen belül be kell adni.

Ez a gyógyszer emberi vörsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszert a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell megsemmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Casgevy?

- A készítmény hatóanyaga az exagamglogen autotemcel. A Casgevy $4-13 \times 10^6$ sejtet (vér-összetet) tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: a fagyasztott sejtek tartósítására használt oldat, amely nátriumot, dimetil-szulfoxidot (DMSO) és dextrán 40-et tartalmaz. Lásd 2. pont, „Tudnivalók a Casgevy alkalmazása előtt”.

Milyen a Casgevy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Casgevy egy félig átlátszó diszperziós infúzió. A Casgevy 1,5–20 ml-es injekciós üvegekben kerül forgalomba. Egy vagy több injekciós üveg van kartondobozba csomagolva. Egy kartondoboz legfeljebb 9 injekciós üveget tartalmazhat. Az injekciós üvegek száma az egyes betegek számára szükséges adagtól függ. Az Ön adagja több injekciós üvegből és kartondobozból állhat.

Az Ön neve és születési dátuma, valamint az Önt a készítmény szándékolt befogadójaként azonosító kódolt információ minden dobozon és injekciós üvegen megtalálható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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/Τηλ/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Kizárólag egészségügyi szakemberek számára

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Casgevy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. A gyógyszerből nem szabad mintát venni, nem szabad azt módosítani vagy besugározni. A besugárzás a készítmény inaktiválódásához vezethet.

Ez a gyógyszer humán vérszövetet tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Casgevy-vel történő munkavégzés közben.

A Casgevy átvétele és tárolása

- A Casgevy-t folyékony nitrogén gőzfázisában fagyasztva szállítják a kezelőközpontba.

- Ellenőrizze a betegazonosítókat a készítmény címkéjén/címkéin és a gyártási tétel adatlapján (Lot information sheet, LIS).
- Folyékony nitrogén gőzfázisában tárolandó ≤ -135 °C-on amíg készen nem áll a kiolvasztásra és beadásra.

Előkészítés az alkalmazás előtt

- Egyeztesse a Casgevy kiolvasztásának és az infúzió beadásának időzítését. Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadás időpontját, és ahhoz igazítsa kiolvasztás kezdő időpontját, hogy a Casgevy készen álljon az infúzióhoz, amikor a beteg is készen áll a kezelésre, mivel a Casgevy-t az injekciós üveg kiolvasztását követő 20 percen belül be kell adni. Egyszerre egy injekciós üveget olvasszon ki és egy infúziót adjon be.
- Kiolvasztás előtt ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Casgevy injekciós üveg(ek)en található egyedi azonosító adatokkal. Ne vegye ki a Casgevy injekciós üveg(ek)et a fagyasztótartályból, ha a címkén lévő betegspecifikus információk nem egyeznek meg a kezelendő beteg adataival.
- A Casgevy egy dózisa egy vagy több kriotartósított, betegspecifikus injekciós üvegben is lehet. Számolja meg az összes injekciós üveget, és a mellékelt gyártási tétel adatlap (LIS) segítségével ellenőrizze, hogy minden injekciós üveg a lejárat dátumon belül van-e.
- Készítse elő a kiolvasztáshoz és a készítménynek az injekciós üveg(ek)ből való felszívásához szükséges eszközöket. A vízfürdő kivételével ezek az eszközök egyszer használatosak. Készítsen elő elegendő eszközt minden egyes beadandó injekciós üveghez:
 - vízfürdő,
 - alkoholos törülközők,
 - injekciós üveg adapter (a tű nélküli extrakció lehetővé tétele érdekében),
 - 18 mikronos rozsdamentes acél szűrő,
 - 30 ml-es luer-lock fecskendő,
 - 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat (5-10 ml szükséges injekciós üvegenként),
 - 10 ml-es luer-lock fecskendő a nátrium-kloridos öblítéshez.

A Casgevy injekciós üvegek kiolvasztása

- Ha a dózis több injekciós üvegből áll, egyszerre egy injekciós üveget olvasszon ki és adjon be. Amíg egy injekciós üveg kiolvad a többi injekciós üvegnek a tartályban, fagyasztva ≤ -135 °C-on kell maradnia.
- Minden injekciós üveget 37 °C-os vízfürdőn olvasszon ki. Ügyeljen arra, hogy a vízfürdő hőmérséklete ne haladja meg a 40 °C-ot.
- Minden egyes injekciós üveget az injekciós üveg nyakát fogva, óvatosan az óramutató járásával megegyezően és azzal ellentétes irányban mozgatva olvasszon ki. Ez 10-15 percig tarthat. Kiolvasztás közben ne hagyja felügyelet nélkül az injekciós üveget.
- A kiolvasztás akkor fejeződik be, amikor az injekciós üvegben már nem láthatók jégkristályok.
- Kiolvasztás után azonnal vegye ki az injekciós üveget a vízfürdőből.
- A kiolvasztott készítménynek áttetsző, idegen részecskéktől mentes sejtuszuspenzióknak kell lennie.
- A kiolvasztás után 20 percen belül be kell adni az infúziót.
- A kiolvasztott gyógyszert nem szabad újra lefagyasztani.

A Casgevy beadása

A Casgevy kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. A beteg személyazonosságának meg kell egyeznie a Casgevy injekciós üveg(ek)en feltüntetett betegazonosító adatokkal. A Casgevy-t tilos infundálni, ha a betegspecifikus címkén feltüntetett adatok nem egyeznek meg a kezelendő beteg személyazonosságával.

Az egy betegnek szánt dózis több injekciós üvegből is állhat. Minden injekciós üveget be kell adni. Minden mellékelt injekciós üveg teljes térfogatát infundálni kell. Ha a dózishoz egynél több injekciós üveg szükséges, **mindegyik injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni a következő injekciós üveg kiolvasztása és beadása előtt.**

1. Az injekciós üveg adapter és a szűrő csatlakoztatása

- Távolítsa el az injekciós üveg kupakjának lepattintható fülét; tisztítsa meg a záródugót alkoholos törlőkendővel.
- Távolítsa el az adaptertüske kupakját.
- Mindkét keze hüvelyk- és mutatóujját használva nyomja be az adaptert az injekciós üveg záródugójába, egyenletes nyomással, amíg egy pukkanást nem hall.
- Húzza felfelé az adaptert, amíg nem érzi, hogy záródik.
- Csatlakoztassa a szűrőt az injekciós üveg adapteréhez.

2. A Casgevy felszívása az injekciós üvegből

- Csatlakoztasson egy üres 30 ml-es fecskendőt a szűrőhöz.
- Szívja fel az injekciós üveg teljes térfogatát.
- Vegye ki a készítménnyel teli fecskendőt a szűrőből, és tegye félre.
- Szívjon fel 5-10 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az üres 10 ml-es fecskendőbe.
- Csatlakoztassa a nátrium-klorid oldattal töltött fecskendőt a szűrőhöz.
- Fecskendezze be a nátrium-klorid oldatot a Casgevy injekciós üvegbe, és húzza ki az üres fecskendőt a szűrőből. Dobja ki az üres fecskendőt.
- Csatlakoztassa a készítménnyel töltött fecskendőt a szűrőhöz.
- Szívja fel az injekciós üveg tartalmát a készítmény fecskendőjébe, majd húzza ki a fecskendőt a szűrőből.
- Az opcionális készítmény/betegazonosító címke lehúzható a gyártási tétel információs lapjáról (Lot information sheet, LIS), és a fecskendőre ragasztható.

3. A Casgevy beadása centrális vénás katéteren keresztül

- A Casgevy-t a készítmény kiolvasztását követő 20 percen belül kell beadni.
- Minden egyes injekciós üveg infúziója előtt végezze el a beteg személyazonosságának kétszemélyes megerősítését és ellenőrzését az ágy mellett.
- A Casgevy-t intravénás bólusként kell beadni.
- Az egy órán belül beadott Casgevy teljes térfogata nem haladhatja meg a 2,6 ml/ttkg-ot.
- Ne használjon beépített szűrőt a Casgevy infúzió beadásakor.
- Minden egyes Casgevy injekciós üveg beadása után öblítse át az elsődleges szerelékét 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

Ismételje meg a fent felsorolt lépéseket a többi injekciós üvegnél is.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Casgevy-vel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Casgevy-vel érintkezésbe kerülő anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.