

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Casgevy 4 - 13×10^6 cellule/mL dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Casgevy (exagamglogene autotemcel) è una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe geneticamente modificate che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) modificate *ex vivo* mediante la tecnologia CRISPR/Cas9 nella regione *enhancer* eritroide-specifica del gene *BCL11A*.

2.2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino di Casgevy specifico per paziente contiene exagamglogene autotemcel a una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe geneticamente modificate. Il medicinale è confezionato in uno o più flaconcini contenenti complessivamente una dispersione per infusione di una popolazione arricchita di $4-13 \times 10^6$ cellule/mL di cellule CD34⁺ vitali sospese in una soluzione crioconservante.

Ogni flaconcino contiene da 1,5 a 20 mL di dispersione per infusione.

Le informazioni quantitative sul medicinale, compreso il numero di flaconcini (vedere paragrafo 6) da somministrare, sono presentate nel foglio informativo del lotto (LIS - *Lot information sheet*) che si trova all'interno del coperchio di protezione del criocontenitore utilizzato per il trasporto.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 50 mg of dimetilsolfossido (DMSO) per mL.

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione cellulare traslucida per infusione, priva di particelle estranee.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

β-talassemia

Casgevy è indicato per il trattamento della β-talassemia trasfusione-dipendente (*transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell*, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatibile.

Anemia falciforme

Casgevy è indicato per il trattamento dell'anemia falciforme (*sickle cell disease*, SCD) severa in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con crisi vaso-occlusive (*vaso-occlusive crises*, VOC) ricorrenti, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Casgevy deve essere somministrato in un centro di trattamento autorizzato da un medico con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con β-emoglobinopatie che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con il medicinale.

Prima di avviare la mobilizzazione, l'aferesi e il condizionamento mieloablativo, deve essere confermato che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sia appropriato per il paziente.

Posologia

Casgevy è destinato all'uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento consiste in una dose singola contenente una dispersione per infusione di cellule CD34⁺ vitali in uno o più flaconcini.

La dose minima raccomandata di Casgevy è di 3×10^6 cellule CD34⁺/kg di peso corporeo.

Vedere il foglio informativo del lotto (LIS) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

Mobilizzazione e aferesi

I pazienti devono sottoporsi a mobilizzazione delle HSPC CD34⁺ seguita da aferesi al fine di isolare le cellule CD34⁺ per la produzione del medicinale.

Massimizzare la raccolta di cellule CD34⁺ per la produzione del medicinale durante ogni ciclo di mobilizzazione e aferesi. Nel corso di ogni ciclo, eseguire la raccolta cellulare per la produzione del medicinale in due giorni consecutivi, se clinicamente tollerato. Per la produzione del medicinale è raccomandata una raccolta target totale di almeno 20×10^6 cellule CD34⁺/kg. Le cellule raccolte devono essere inviate per la produzione del medicinale anche se non si ottiene la raccolta target totale. Inoltre, devono essere raccolte almeno 2×10^6 cellule CD34⁺/kg per le cellule di salvataggio immodificate di riserva. È possibile destinare un terzo giorno alla raccolta cellulare per ottenere le cellule di salvataggio di riserva, se necessario.

Se la dose minima di Casgevy non è raggiunta dopo la produzione iniziale del medicinale, il paziente dovrà sottoporsi a cicli supplementari di mobilizzazione e aferesi al fine di ottenere altre cellule per l'ulteriore produzione del medicinale. Ogni ciclo di mobilizzazione e aferesi deve essere separato da un intervallo minimo di 14 giorni.

La raccolta di riserva $\geq 2 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg di cellule di salvataggio immodificate deve essere prelevata dal paziente e crioconservata prima del condizionamento mieloablativo e dell'infusione con Casgevy.

Le cellule immodificate possono essere necessarie per il trattamento di salvataggio in una delle condizioni seguenti: compromissione di Casgevy dopo l'inizio del condizionamento mieloablativo e prima della sua infusione oppure fallimento dell'attecchimento dei neutrofili o perdita dell'attecchimento dopo l'infusione con Casgevy.

Vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di mobilizzazione utilizzato nello studio clinico. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale o dei medicinali per la mobilizzazione prima del trattamento con Casgevy.

β -talassemia

Prima della procedura di aferesi si raccomanda di sottoporre i pazienti a una o più trasfusioni di eritrociti (RBC) allo scopo di mantenere una concentrazione di emoglobina (Hb) totale ≥ 11 g/dL.

Anemia falciforme

Prima della procedura di aferesi si raccomanda di sottoporre i pazienti a scambio eritrocitario o a una o più trasfusioni semplici allo scopo di mantenere i livelli di emoglobina S (HbS) $< 30\%$ dell'Hb totale, mantenendo al contempo una concentrazione di Hb totale ≤ 11 g/dL.

Le terapie modificanti la malattia (ad esempio idrossiurea/idrossicarbamide, crizanlizumab, voxelotor) devono essere interrotte 8 settimane prima dell'inizio previsto della mobilizzazione e del condizionamento.

Il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) non deve essere somministrato per la mobilizzazione nei pazienti con anemia falciforme.

Condizionamento prima del trattamento

Il condizionamento mieloablativo completo deve essere somministrato prima dell'infusione di Casgevy. Il condizionamento non deve essere iniziato fino a quando il centro di trattamento autorizzato non avrà ricevuto il set completo di flaconcini che costituisce l'intera dose di Casgevy e la disponibilità della raccolta di riserva di cellule CD34⁺ immodificate non è confermata. Vedere paragrafo 5.1 per una descrizione del regime di condizionamento utilizzato nello studio clinico. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale o dei medicinali per il condizionamento mieloablativo prima del trattamento.

β -talassemia

Si raccomanda che i pazienti mantengano una concentrazione di Hb totale ≥ 11 g/dL per 60 giorni prima del condizionamento mieloablativo.

Anemia falciforme

Si raccomanda di sottoporre i pazienti a scambio eritrocitario o a una o più trasfusioni semplici per almeno 8 settimane prima dell'inizio del condizionamento mieloablativo, allo scopo di mantenere i livelli di HbS $< 30\%$ dell'Hb totale e una concentrazione di Hb totale ≤ 11 g/dL. All'avvio degli scambi eritrocitari o delle trasfusioni semplici, le terapie modificanti la malattia (ad esempio, idrossiurea/idrossicarbamide, crizanlizumab, voxelotor) devono essere interrotte.

La terapia di chelazione del ferro deve essere interrotta almeno 7 giorni prima del condizionamento mieloablativo.

Deve essere considerata inoltre la profilassi per le crisi convulsive. Per informazioni sulle interazioni farmacologiche, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale per il condizionamento mieloablativo utilizzato.

Deve essere considerata una profilassi per la malattia veno-occlusiva (*veno-occlusive disease*, VOD) epatica/sindrome da ostruzione sinusoidale epatica, secondo le linee guida.

Prima di iniziare il regime di condizionamento mieloablativo, deve essere confermata la disponibilità del set completo di flaconcini che costituisce la dose di Casgevy e di cellule di salvataggio immoificate. Per la conferma del numero di flaconcini e della dose totale di Casgevy, consultare il foglio informativo del lotto (LIS) che accompagna la spedizione del medicinale.

Premedicazione

Si raccomanda di premedicare con paracetamolo e difenidramina, o medicinali assimilabili, secondo le linee guida ufficiali, prima dell'infusione di Casgevy per ridurre la possibilità di una reazione all'infusione.

Popolazioni speciali

Pazienti di età pari o superiore a 35 anni

Casgevy non è stato studiato in pazienti di età > 35 anni. La sicurezza e l'efficacia di Casgevy in questa popolazione non sono state stabilite. Deve essere considerato il beneficio del trattamento nei singoli pazienti rispetto ai rischi del trapianto di HSC.

Compromissione renale

Casgevy non è stato studiato in pazienti con compromissione renale, definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata < 60 mL/min/1,73 m². Non è necessario un adeguamento della dose.

Compromissione epatica

Casgevy non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario un adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Casgevy nei pazienti di età < 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti sieropositivi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) o il virus dell'epatite C (HCV)

Casgevy non è stato studiato in pazienti con infezione da HIV-1, HIV-2, HBV o HCV. Prima della raccolta delle cellule per la produzione del medicinale, deve essere eseguito lo screening per l'HIV-1, l'HIV-2, l'HBV e l'HCV ed eventuali altri agenti infettivi, in conformità alle linee guida locali. Casgevy non deve essere usato in pazienti con HIV-1, HIV-2, HBV o HCV in fase attiva.

Pazienti con precedente trapianto di HSC

Casgevy non è stato studiato in pazienti sottoposti a un precedente trapianto di HSC allogenico o autologo. Il trattamento con Casgevy non è raccomandato in questi pazienti.

Modo di somministrazione

Casgevvy è solo per uso endovenoso.

Dopo il completamento del regime di condizionamento mieloablativo, devono trascorrere almeno 48 ore prima dell'infusione di Casgevvy. Casgevvy deve essere somministrato tra un minimo di 48 ore e un massimo di 7 giorni dopo l'ultima dose del regime di condizionamento mieloablativo.

Prima dello scongelamento e della somministrazione, è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sul(i) flaconcino(i) di Casgevvy e sulla documentazione allegata. Verificare inoltre il numero totale di flaconcini rispetto alle informazioni specifiche per il paziente riportate sul foglio informativo del lotto (LIS) (vedere paragrafo 4.4).

Casgevvy è somministrato come bolo endovenoso mediante un catetere venoso centrale. L'infusione di Casgevvy deve essere completata non appena possibile ed entro 20 minuti dallo scongelamento. Nel caso in cui sia fornito più di un flaconcino, **devono essere somministrati tutti i flaconcini**. Deve essere infuso l'intero volume di ogni flaconcino.

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Casgevvy, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la somministrazione di Casgevvy

Dopo l'infusione di Casgevvy devono essere seguite le procedure standard per il monitoraggio e il trattamento del paziente post-trapianto di HSC, incluso il monitoraggio del quadro emocromocitometrico e del fabbisogno trasfusionale.

I prodotti ematici richiesti entro i primi 3 mesi dopo l'infusione di Casgevvy devono essere irradiati.

Può essere necessario riprendere la chelazione del ferro dopo l'infusione di Casgevvy. Deve essere evitato l'uso di chelanti del ferro non mielosoppressivi per almeno 3 mesi e l'uso di chelanti del ferro mielosoppressivi per almeno 6 mesi dopo l'infusione di Casgevvy. La flebotomia può essere utilizzata in sostituzione della chelazione del ferro, ove appropriato (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Devono essere considerate le controindicazioni ai medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Devono essere considerate le avvertenze e le precauzioni relative ai medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Casgevy è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Casgevy non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul foglio informativo del lotto (LIS) non corrispondono all'identità del paziente.

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene la sterilità e la presenza di micoplasmi e di endotossine di Casgevy siano testate, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Casgevy devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Reazioni di ipersensibilità

Esiste il potenziale di reazioni di ipersensibilità con Casgevy, comprese quelle dovute a Cas9. A causa della presenza di dimetilsolfossido (DMSO) o destrano 40 in Casgevy, possono verificarsi gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi. I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione durante e dopo l'infusione. I parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e saturazione dell'ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati prima dell'inizio dell'infusione e circa ogni 30 minuti da quando viene infuso il primo flaconcino di Casgevy fino a 2 ore dopo l'infusione dell'ultimo flaconcino di Casgevy.

Potenziale fallimento dell'attecchimento dei neutrofili

Il fallimento dell'attecchimento dei neutrofili rappresenta un potenziale rischio nel trapianto di cellule staminali emopoietiche ed è definito come il mancato raggiungimento dell'attecchimento dei neutrofili dopo l'infusione di Casgevy e la necessità di utilizzare cellule CD34⁺ di salvataggio immodificate. I pazienti devono essere monitorati per la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil counts*, ANC) e le infezioni devono essere gestite secondo le linee guida standard e il giudizio medico. In caso di fallimento dell'attecchimento dei neutrofili, i pazienti devono ricevere un'infusione di cellule CD34⁺ di salvataggio (vedere paragrafo 4.8).

Ritardato attecchimento delle piastrine

Rispetto al trapianto di HSC allogenico, con il trattamento con Casgevy è stato osservato un prolungamento dei tempi mediani di attecchimento delle piastrine. Fino a quando non si raggiunge l'attecchimento delle piastrine, esiste un rischio maggiore di sanguinamento.

I pazienti devono essere monitorati per il sanguinamento secondo le linee guida standard e il giudizio medico. Devono essere eseguite conte piastriniche frequenti fino al raggiungimento dell'attecchimento delle piastrine e del recupero piastrinico. La determinazione del quadro emocromocitometrico e altri test appropriati devono essere eseguiti quando insorgono sintomi clinici indicativi di sanguinamento (vedere paragrafo 4.8).

Rischio di insufficiente mobilizzazione/aferesi in pazienti con SCD

I pazienti con SCD possono richiedere un maggior numero di cicli di mobilizzazione e aferesi rispetto ai pazienti con TDT e hanno un rischio più elevato di insufficiente mobilizzazione/aferesi. Vedere il paragrafo 4.2 per la quantità totale raccomandata di cellule CD34⁺ da raccogliere. Vedere il paragrafo 5.1 per informazioni in merito al numero medio di cicli di mobilizzazione e aferesi e ai tassi di interruzione complessivi.

Oncogenesi correlata all'editing genetico

Negli studi clinici condotti con Casgevy non sono stati segnalati casi di mielodisplasia, leucemia o linfoma. Esiste il rischio teorico di oncogenesi correlata all'editing genetico. I pazienti devono essere

monitorati almeno annualmente (incluso il quadro emocromocitometrico) per 15 anni dopo il trattamento con Casgevy. Qualora si rilevi mielodisplasia, leucemia o linfoma, deve essere contattato il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per determinare i campioni appropriati per l'analisi.

Immunogenicità

Non sono state osservate reazioni immunomediate negli studi clinici con Casgevy. Non è noto se gli anticorpi preformati a Cas9, anche dopo una recente infezione da *Streptococcus pyogenes*, possano determinare reazioni immunomediate e/o la clearance di cellule con residuo di Cas9.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Casgevy non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per il trapianto.

Monitoraggio a lungo termine

I pazienti devono essere monitorati annualmente (incluso il quadro emocromocitometrico) secondo le linee guida standard e il giudizio medico. Si prevede che i pazienti vengano inseriti in un programma di monitoraggio a lungo termine per comprendere meglio la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Casgevy.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene da 5,3 mg a 70 mg di sodio per flaconcino equivalente a 0,3-4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Deve essere considerata l'interazione farmacologica dei medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica. Non è prevista un'interazione di Casgevy con la famiglia di enzimi epatici del citocromo P450 o con i trasportatori di farmaci.

L'uso di idrossiurea/idrossicarbamide deve essere interrotto almeno 8 settimane prima dell'inizio della mobilizzazione e del condizionamento. Non vi è esperienza sull'uso di idrossiurea/idrossicarbamide dopo l'infusione di Casgevy.

L'uso di voxelotor e crizanlizumab deve essere interrotto almeno 8 settimane prima dell'inizio della mobilizzazione e del condizionamento, poiché non è noto il loro potenziale di interazione con i medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

I chelanti del ferro devono essere interrotti almeno 7 giorni prima dell'inizio del condizionamento mieloablativo, a causa della potenziale interazione con il medicinale per il condizionamento. Alcuni chelanti del ferro sono mielosoppressivi. Deve essere evitato l'uso di chelanti del ferro non mielosoppressivi per almeno 3 mesi e l'uso di chelanti del ferro mielosoppressivi per almeno 6 mesi dopo l'infusione di Casgevy. La flebotomia può essere utilizzata in sostituzione della chelazione del ferro, ove appropriato.

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Casgevy non è stata studiata. A scopo precauzionale, la vaccinazione con vaccini vivi non è raccomandata per almeno 6 settimane prima dell'inizio dei regimi di condizionamento, durante il trattamento con Casgevy e fino al recupero ematologico dopo il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Prima dell'inizio di ogni ciclo di mobilizzazione deve essere eseguito un test di gravidanza tramite esame del sangue che deve dare esito negativo. Tale esito deve essere riconfermato anche prima del condizionamento mieloablato. I dati relativi all'esposizione non sono sufficienti per fornire una raccomandazione precisa sulla durata della contraccezione dopo il trattamento con Casgevy. Le donne in età fertile e gli uomini in grado di concepire devono usare misure contraccettive efficaci dall'inizio della mobilizzazione fino ad almeno 6 mesi dopo la somministrazione del condizionamento mieloablato. Deve essere consultato anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale per il condizionamento mieloablato.

Gravidanza

I dati clinici relativi all'uso di exagamglogene autotemcel in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo sugli animali con exagamglogene autotemcel per valutarne l'eventuale capacità di causare danno fetale in caso di somministrazione a donne in gravidanza. Non è noto se exagamglogene autotemcel abbia il potenziale di essere trasferito al feto. Casgevy non deve essere somministrato durante la gravidanza a causa del rischio associato al condizionamento mieloablato. La gravidanza dopo l'infusione di Casgevy deve essere discussa con il medico curante (vedere le indicazioni sulla contraccezione sopra riportate).

Allattamento

Non è noto se exagamglogene autotemcel sia escreto nel latte materno o trasferito al lattante. Non ci sono dati disponibili.

Deve essere consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale o dei medicinali per la mobilizzazione e per il condizionamento mieloablato per indicazioni sul loro uso durante l'allattamento. A causa dei potenziali rischi associati al condizionamento mieloablato, l'allattamento deve essere interrotto durante il condizionamento.

La decisione di allattare dopo il trattamento con Casgevy deve essere discussa con il medico curante, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino rispetto ai potenziali eventi avversi di Casgevy o della condizione di base della madre.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di exagamglogene autotemcel sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi sugli animali. Sono disponibili dati sul rischio di infertilità con il condizionamento mieloablato. Si consiglia pertanto di considerare le opzioni per la conservazione della fertilità, quali ad esempio la crioconservazione dello sperma o degli ovuli, prima del trattamento, se possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Casgevy non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Deve essere considerato l'effetto dei medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablato sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Casgevy è stata valutata in due studi in aperto a braccio singolo (studio 111 e studio 121) e in uno studio di follow-up a lungo termine (studio 131), nei quali 97 pazienti adolescenti e adulti affetti da TDT o SCD sono stati trattati con Casgevy.

Il trattamento con Casgevy è stato preceduto dalla mobilizzazione nel sangue periferico con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) e plerixafor nei pazienti affetti da TDT e con plerixafor da solo nei pazienti affetti da SCD, seguita da aferesi e condizionamento mieloablativo con busulfano.

Il profilo di sicurezza è risultato in genere coerente con quello previsto dal condizionamento mieloablativo con busulfano e dal trapianto di HSC dopo mobilizzazione e aferesi.

La durata mediana (min, max) del follow-up dopo la somministrazione di Casgevy è stata di 22,8 (2,1; 51,1) mesi per i pazienti con TDT (N = 54) e di 17,5 (1,2; 46,2) mesi per i pazienti con SCD (N = 43).

Reazioni avverse gravi attribuite a Casgevy si sono verificate in 2 (3,7%) pazienti con TDT: 1 (1,9%) paziente con linfocitopenia emofagocitica, sindrome da distress respiratorio acuto, sindrome della polmonite idiopatica e cefalea; 1 (1,9%) paziente con attecchimento ritardato e trombocitopenia. Nessun paziente affetto da SCD ha avuto reazioni avverse gravi attribuite a Casgevy.

Una reazione avversa grave potenzialmente letale di emorragia cerebellare si è verificata in 1 (1,9%) paziente con TDT ed è stata attribuita al condizionamento mieloablativo con busulfano.

Un (2,3%) paziente con SCD è deceduto a causa di infezione da COVID-19 e successiva insufficienza respiratoria. L'evento non era correlato a Casgevy.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Le Tabelle 1, 2, 3 e 4 riportano gli elenchi di reazioni avverse attribuite rispettivamente a mobilizzazione/aferesi con G-CSF e plerixafor, mobilizzazione/aferesi solo con plerixafor, condizionamento mieloablativo con busulfano e Casgevy, manifestate dai pazienti affetti da TDT e SCD negli studi clinici con Casgevy.

Tabella 1. Reazioni avverse attribuite a mobilizzazione/aferesi in pazienti affetti da TDT trattati con G-CSF e plerixafor (N = 59)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucocitosi, trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipokaliemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale, vomito, diarrea, ipoestesia orale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico *	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, piressia

* Dolore muscoloscheletrico comprendeva dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco e dolore a un arto.

Tabella 2. Reazioni avverse attribuite a mobilizzazione/aferesi in pazienti affetti da SCD trattati con plerixafor (N = 58)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia a cellule falciformi con crisi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperfosfatemia, ipomagnesiemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sindrome toracica acuta
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale *, nausea, vomito	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico †	Artralgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, stanchezza

* Dolore addominale comprendeva dolore addominale superiore.

† Dolore muscoloscheletrico comprendeva dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico, dolore al collo, dolore toracico non cardiaco e dolore a un arto.

Tabella 3. Reazioni avverse attribuite al condizionamento mieloablattivo con busulfano in pazienti con TDT e SCD (N = 97)*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare, sepsi, sepsi da Klebsiella, candidiasi orale, follicolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, neutropenia febbrile, neutropenia, anemia, linfopenia †, leucopenia	Pancitopenia, reticolocitopenia, splenomegalia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto, ipokaliemia, iperfosfatemia, ipomagnesiemia, ritenzione di liquidi, ipofosfatemia	Ipoalbuminemia, ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emorragia cerebellare, idrocefalo, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia periferica, nevralgia, disgeusia
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, occhio secco
Patologie cardiache		Tachicardia
Patologie vascolari		Ipotensione, vampata di calore

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi, dolore orofaringeo	Insufficienza respiratoria, sindrome della polmonite idiopatica, ipossia, dispnea, tosse
Patologie gastrointestinali	Mucosite †, nausea, vomito, dolore addominale §, diarrea, stipsi, gastrite	Colite, dispepsia, sanguinamento gengivale, malattia da reflusso gastroesofageo, ematemesi, esofagite, disfagia, infiammazione gastrointestinale, ematochezia, ulcerazione della bocca
Patologie epatobiliari	Malattia veno-occlusiva epatica, iperbilirubinemia, alanina aminotransferasi aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata, epatomegalia, gamma-glutamyltransferasi aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Disturbo della pigmentazione #, esfoliazione cutanea, alopecia, petecchie, cute secca, eruzione cutanea **	Prurito, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ††	Artralgia
Patologie renali e urinarie		Disuria, ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Amenorrea, sanguinamento intermestruale, dolore vulvovaginale, dismenorrea, mestruazioni irregolari, menopausa precoce
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, stanchezza	Dolore
Esami diagnostici	Peso diminuito	Rapporto internazionale normalizzato aumentato, proteina C-reattiva aumentata, peso aumentato
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Attecchimento ritardato, ematoma sottocutaneo, abrasione cutanea, lacerazione della cute

* La frequenza si basa sull'incidenza più elevata osservata nello studio 111 in pazienti con TDT o nello studio 121 in pazienti con SCD.

† Linfopenia comprendeva linfociti CD4 diminuiti e conta linfocitaria diminuita.

‡ Mucosite comprendeva infiammazione anale, infiammazione della mucosa, infiammazione faringea e stomatite.

§ Dolore addominale comprendeva fastidio addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale e fastidio epigastrico.

Disturbo della pigmentazione comprendeva pigmentazione ungueale, iperpigmentazione cutanea e ipopigmentazione cutanea.

** Eruzione cutanea comprendeva dermatite, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea papulare.

†† Dolore muscoloscheletrico comprendeva dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico e dolore a un arto.

Tabella 4. Reazioni avverse attribuite a Casgevy in pazienti con TDT e SCD (N = 97) *

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia †‡	Trombocitopenia †, neutropenia †, anemia †, leucopenia †

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		Linfoistocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia †
Patologie del sistema nervoso		Cefalea †, parestesia
Patologie cardiache		Tachicardia †
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sindrome da distress respiratorio acuto, sindrome della polmonite idiopatica †, epistassi †
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea †, §, petecchie †
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Brividi †, piressia †
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Attecchimento ritardato †, reazioni correlate a infusione #

* La frequenza si basa sull'incidenza più elevata osservata nello studio 111 in pazienti con TDT o nello studio 121 in pazienti con SCD.

† Almeno un evento è stato attribuito anche al condizionamento mieloablativo con busulfano.

‡ Linfopenia comprendeva linfociti CD4 diminuiti e conta linfocitaria diminuita.

§ Eruzione cutanea comprendeva dermatite.

Reazioni correlate a infusione comprendevano brividi, tachicardia sinusale e tachicardia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Attecchimento delle piastrine

L'attecchimento delle piastrine era definito come 3 misurazioni consecutive di conte piastriniche $\geq 20 \times 10^9/L$ nei pazienti con TDT e 3 misurazioni consecutive di conte piastriniche $\geq 50 \times 10^9/L$ nei pazienti con SCD, ottenute in 3 giorni diversi dopo l'infusione di Casgevy senza somministrazione di trasfusioni di piastrine per 7 giorni. Tutti i pazienti hanno conseguito l'attecchimento delle piastrine.

Nello studio 111, il tempo mediano (min, max) all'attecchimento delle piastrine nei pazienti con TDT è stato di 44 (20; 200) giorni (n = 53), con un restante paziente che ha conseguito l'attecchimento delle piastrine dopo la data dell'analisi ad interim. Il tempo mediano (min, max) all'attecchimento delle piastrine è stato di 45 (20; 199) giorni nei pazienti adolescenti e di 40 (24; 200) giorni nei pazienti adulti. I pazienti senza milza hanno avuto un tempo mediano all'attecchimento delle piastrine anticipato rispetto ai pazienti con milza intatta. Il tempo mediano (min, max) all'attecchimento delle piastrine è stato di 34,5 (20; 78) giorni nei pazienti senza milza e di 46 (27; 200) giorni nei pazienti con milza intatta.

Nello studio 121, il tempo mediano (min, max) all'attecchimento delle piastrine per i pazienti con SCD è stato di 35 (23; 126) giorni (n = 43). Il tempo mediano (min, max) all'attecchimento delle piastrine è stato di 44,5 (23; 81) giorni nei pazienti adolescenti e di 32 (23; 126) giorni nei pazienti adulti.

Non è stata osservata alcuna associazione tra eventi di sanguinamento e tempo all'attecchimento delle piastrine dopo il trattamento con Casgevy.

Attecchimento dei neutrofili

L'attecchimento dei neutrofili era definito come 3 misurazioni consecutive di conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 500 cellule/ μL in 3 giorni diversi dopo l'infusione di Casgevy, senza ricorso alle

cellule CD34⁺ di salvataggio immoificate. Tutti i pazienti hanno conseguito l'attecchimento dei neutrofili e nessun paziente ha ricevuto cellule CD34⁺ di salvataggio.

Nello studio 111, il tempo mediano (min, max) all'attecchimento dei neutrofili nei pazienti con TDT è stato di 29 (12; 56) giorni (n = 54). Il tempo mediano (min, max) all'attecchimento dei neutrofili è stato di 31 (19; 56) giorni nei pazienti adolescenti e di 29 (12; 40) giorni nei pazienti adulti.

Nello studio 121, il tempo mediano (min, max) all'attecchimento dei neutrofili nei pazienti con SCD è stato di 27 (15; 40) giorni (n = 43). Il tempo mediano (min, max) all'attecchimento dei neutrofili è stato di 28 (24; 40) giorni nei pazienti adolescenti e di 26 (15; 38) giorni nei pazienti adulti.

Non è stata osservata alcuna associazione tra infezioni e tempo all'attecchimento dei neutrofili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Casgevy è stata valutata in 31 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni affetti da TDT o SCD. L'età mediana (min, max) dei pazienti adolescenti con TDT era di 14 (12; 17) anni e quella dei pazienti con SCD era di 15 (12; 17) anni. La durata mediana (min, max) del follow-up è stata di 19,6 (2,1; 26,6) mesi per i pazienti adolescenti con TDT e di 14,7 (2,5; 18,7) mesi per i pazienti adolescenti con SCD. Il profilo di sicurezza è risultato generalmente coerente fra pazienti adolescenti e adulti. I tempi di attecchimento erano simili nei pazienti adolescenti e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, altri agenti ematologici, codice ATC: B06AX05

Meccanismo d'azione

Casgevy è una terapia cellulare costituita da HSPC CD34⁺ autologhe modificate *ex vivo* mediante la tecnologia CRISPR/Cas9. L'RNA guida, altamente specifico, permette al sistema CRISPR/Cas9 di eseguire una rottura a doppio filamento precisa del DNA in corrispondenza del sito di legame per il fattore di trascrizione critico (GATA1) nella regione *enhancer* eritroide-specifica del gene *BCL11A*. In conseguenza dell'editing, il legame per GATA1 è irreversibilmente interrotto e l'espressione di *BCL11A* ridotta. La riduzione dell'espressione di *BCL11A* determina un aumento dell'espressione di γ -globina e della produzione di emoglobina fetale (HbF) nelle cellule eritroidi, contrastando l'assenza di globina nella β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e l'aberrazione della globina nell'anemia falciforme (SCD), che costituiscono le cause di base della malattia. Nei pazienti affetti da TDT, si prevede che la produzione di γ -globina corregga lo squilibrio del rapporto tra α -globina e non α -globina, riducendo così l'eritropoiesi inefficace e l'emolisi e aumentando i livelli globali di emoglobina. Nei pazienti con SCD severa, si prevede che l'espressione di HbF riduca la concentrazione di HbS intracellulare, impedendo la falcizzazione degli eritrociti.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Casgevy è stata valutata in pazienti adolescenti e adulti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) o anemia falciforme (SCD) in due studi in aperto a braccio singolo (studio 111 e studio 121) e in uno studio di follow-up a lungo termine (studio 131).

β -talassemia trasfusione-dipendente

Lo studio 111 è uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in corso, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Casgevy in pazienti adulti e adolescenti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente. Dopo il completamento di 24 mesi di follow-up nello studio 111, i pazienti sono stati invitati ad arruolarsi nello studio 131, uno studio sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine, in corso.

I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'anamnesi di fabbisogno di almeno 100 mL/kg/anno o 10 unità/anno di trasfusioni di RBC nei 2 anni precedenti l'arruolamento. I pazienti dovevano avere inoltre un *performance status* secondo la scala di Lansky o di Karnofsky $\geq 80\%$.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se era disponibile un donatore consanguineo di HSC con HLA compatibile. I pazienti che avevano un livello di ferro cardiaco severamente elevato (ossia pazienti con T2* cardiaco inferiore a 10 ms mediante risonanza magnetica [RM]) o epatopatia in fase avanzata sono stati esclusi dallo studio. La RM del fegato è stata eseguita in tutti i pazienti. I pazienti con risultati della RM che dimostravano una concentrazione di ferro epatico ≥ 15 mg/g sono stati sottoposti a biopsia epatica per ulteriore valutazione. I pazienti con biopsia epatica che evidenziava fibrosi a ponte o cirrosi sono stati esclusi.

Dei 59 pazienti che hanno iniziato la mobilizzazione nello studio 111, 3 pazienti (5,1%) hanno interrotto lo studio prima dell'infusione di Casgevy, tutti per revoca del consenso.

Le caratteristiche demografiche e al basale chiave sono riportate nella Tabella 5 per (1) tutti i pazienti arruolati nello studio 111 e (2) tutti i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 111.

Tabella 5. Caratteristiche demografiche e al basale dello Studio 111

Caratteristiche demografiche e al basale	Casgevy Pazienti arruolati (N = 59) §	Casgevy Pazienti sottoposti a infusione † (N = 54)
Età, n (%)		
Adulti (≥ 18 e ≤ 35 anni)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Adolescenti (≥ 12 e < 18 anni)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Tutte le età (≥ 12 e ≤ 35 anni)		
Mediana (min, max)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Sesso, n (%)		
Femmina	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Maschio	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Origine etnica, n (%)		
Asiatici	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Bianchi	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Multietnici	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Altro	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Non rilevata	9 (15,3%)	8 (14,8%)

Caratteristiche demografiche e al basale	Casgevy Pazienti arruolati (N = 59) §	Casgevy Pazienti sottoposti a infusione † (N = 54)
Genotipo, n (%)		
β^0/β^0 -simile ‡	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Non- β^0/β^0 -simile	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Volume di trasfusioni di RBC annualizzato al basale (mL/kg)		
Mediana (min, max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Episodi di trasfusioni di RBC annualizzati al basale		
Mediana (min, max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Milza intatta, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Concentrazione di ferro epatico al basale (mg/g)		
Mediana (min, max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Ferro cardiaco al basale T2* (ms)		
Mediana (min, max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Ferritina sierica al basale (pmol/L)		
Mediana (min, max)	3 100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

§ N rappresenta il numero totale di pazienti arruolati che hanno firmato il consenso informato.

† Analisi ad interim condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023 con 54 pazienti a cui è stato somministrato Casgevy e 2 pazienti in attesa dell'infusione di Casgevy.

‡ Produzione di β -globina endogena da bassa ad assente (β^0/β^0 , β^0 /IVS-I-110 e IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilizzazione e aferesi

Per mantenere una concentrazione di Hb totale ≥ 11 g/dL, i pazienti sono stati sottoposti a trasfusioni di RBC prima della mobilizzazione e dell'aferesi e hanno continuato a ricevere trasfusioni fino all'inizio del condizionamento mieloablativo.

Al fine di mobilizzare le cellule staminali per l'aferesi, ai pazienti nello studio 111 è stato somministrato il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF). I pazienti con milza intatta hanno ricevuto una dose pianificata di 5 mcg/kg di G-CSF circa ogni 12 ore mediante iniezione endovenosa o sottocutanea per 5-6 giorni. I pazienti splenectomizzati hanno ricevuto una dose pianificata di 5 mcg/kg di G-CSF una volta al giorno per 5-6 giorni. La dose è stata aumentata a una frequenza ogni 12 ore nei pazienti splenectomizzati se non vi era alcun aumento delle conte leucocitarie (WBC) o di CD34⁺ nel sangue periferico. Dopo 4 giorni di somministrazione di G-CSF, tutti i pazienti hanno ricevuto plerixafor a una dose pianificata di 0,24 mg/kg, somministrata mediante iniezione sottocutanea circa 4-6 ore prima di ogni aferesi prevista. L'aferesi è stata eseguita per un massimo di 3 giorni consecutivi al fine di ottenere la raccolta target di cellule per la produzione e per le cellule CD34⁺ di salvataggio immodificate. Il numero medio (DS) e il numero mediano (min, max) di cicli di mobilizzazione e aferesi richiesti per la produzione di Casgevy e per la raccolta di cellule CD34⁺ di salvataggio sono stati rispettivamente 1,3 (0,7) e 1 (1; 4).

Condizionamento prima del trattamento

Tutti i pazienti hanno ricevuto il condizionamento mieloablativo completo con busulfano prima del trattamento con Casgevy. Busulfano è stato somministrato per 4 giorni consecutivi per via endovenosa mediante un catetere venoso centrale a una dose iniziale pianificata di 3,2 mg/kg/die una volta al giorno o di 0,8 mg/kg ogni 6 ore. I livelli plasmatici di busulfano sono stati misurati mediante la raccolta seriale di campioni ematici e la dose è stata aggiustata al fine di mantenere l'esposizione nell'intervallo target. Per la somministrazione una volta al giorno, l'esposizione cumulativa target a busulfano in quattro giorni era pari a 82 mg*h/L (intervallo da 74 a 90 mg*h/L), corrispondenti a un'AUC_{0-24h} di 5 000 μ M*min (intervallo: da 4 500 a 5 500 μ M*min). Per la somministrazione ogni 6 ore, l'esposizione cumulativa target a busulfano in quattro giorni era pari a 74 mg*h/L (intervallo da 59 a 89 mg*h/L), corrispondenti a un'AUC_{0-6h} di 1 125 μ M*min (intervallo: da 900 a 1 350 μ M*min).

Tutti i pazienti hanno ricevuto la profilassi anticonvulsiva con agenti diversi da fenitoina prima di iniziare il condizionamento con busulfano. Fenitoina non è stata usata per la profilassi anticonvulsiva a causa della sua induzione del citocromo P450 e conseguente aumento della clearance di busulfano.

È stata somministrata la profilassi per la malattia veno-occlusiva (VOD) epatica/sindrome da ostruzione sinusoidale epatica secondo le linee guida ufficiali.

Somministrazione di Casgevy

I pazienti hanno ricevuto Casgevy a una dose mediana (min, max) di 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ cellule/kg come infusione endovenosa. A tutti i pazienti sono stati somministrati un antistaminico e un antipiretico prima dell'infusione di Casgevy.

Dopo la somministrazione di Casgevy

G-CSF non era raccomandato nei primi 21 giorni dopo l'infusione di Casgevy. Poiché Casgevy è una terapia autologa, non erano necessari agenti immunosoppressori dopo il condizionamento mieloablativo iniziale.

Risultati di efficacia – β-talassemia

Un'analisi ad interim è stata condotta su 42 pazienti trattati con Casgevy ed eleggibili per l'analisi di efficacia primaria. Il set per l'analisi di efficacia primaria (*primary efficacy set*, PES) era definito come tutti i soggetti che erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Al momento dell'analisi ad interim, erano stati arruolati 59 pazienti e Casgevy era stato somministrato a 54 pazienti. La durata mediana (min, max) totale del follow-up è stata di 22,8 (2,1; 51,1) mesi dal momento dell'infusione di Casgevy.

L'efficacia di Casgevy è stata determinata sulla base della valutazione di pazienti con almeno 16 mesi di follow-up. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano l'indipendenza dalle trasfusioni per 12 mesi consecutivi (TI12), definita come il mantenimento di un livello medio ponderato di Hb ≥ 9 g/dL senza trasfusioni di RBC per almeno 12 mesi consecutivi in qualsiasi momento entro i primi 24 mesi dopo l'infusione di Casgevy nello studio 111, valutato a partire da 60 giorni dopo l'ultima trasfusione di RBC per il supporto post-trapianto o la gestione della TDT.

I dati di efficacia sono riportati nella Tabella 6 e nella Tabella 7. La Tabella 6 mostra l'endpoint primario per (1) tutti i pazienti arruolati nello studio 111 e (2) tutti i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 111. La Tabella 7 mostra gli endpoint secondari per i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 111.

Tabella 6. Esito primario di efficacia in pazienti con TDT

Endpoint primario	Casgevy Pazienti arruolati * (N = 45) †	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione * (N = 42) ‡
Percentuale di pazienti che hanno conseguito la TI12 § n (%) (IC al 95%)	39 (86,7%) (73,2%; 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%; 98,5%)

* Analisi ad interim condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023.

† N rappresenta il numero totale di pazienti arruolati che hanno firmato il consenso informato ed esclude i pazienti in attesa di ricevere Casgevy al momento dell'analisi o i pazienti che non erano ancora valutabili per l'endpoint primario di efficacia.

‡ N rappresenta il numero totale di pazienti nel set per l'efficacia primaria (PES), un sottogruppo del set per l'analisi completa (*full analysis set*, FAS). Il PES era definito come tutti i soggetti che avevano ricevuto l'infusione di Casgevy e che erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Sono stati inclusi in questo set anche i pazienti che avevano un follow-up inferiore a 16 mesi a causa di decesso o interruzione per eventi avversi correlati a Casgevy o che avevano ricevuto trasfusioni di RBC continuativamente per oltre 12 mesi dopo l'infusione di Casgevy.

§ La TI12 è definita come il mantenimento di un livello medio ponderato di Hb ≥ 9 g/dL senza trasfusioni di RBC per almeno 12 mesi consecutivi in qualsiasi momento dopo l'infusione di Casgevy. La valutazione della TI12 inizia 60 giorni dopo l'ultima trasfusione di RBC per il supporto post-trapianto o la gestione della TDT.

Tabella 7. Esiti secondari di efficacia in pazienti con TDT

Endpoint secondari	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione * (N = 42) †
Durata del periodo di indipendenza dalle trasfusioni nei pazienti che hanno conseguito la TII2 (mesi)	
n	39
Mediana (min, max)	22,3 (13,5; 48,1)
Hb totale (g/dL)	
al Mese 6	
n	42
Media (DS)	12,1 (2,0)
al Mese 24	
n	23
Media (DS)	12,9 (2,4)
HbF (g/dL)	
al Mese 6	
n	42
Media (DS)	10,8 (2,8)
al Mese 24	
n	23
Media (DS)	11,5 (2,7)

* Analisi condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023.

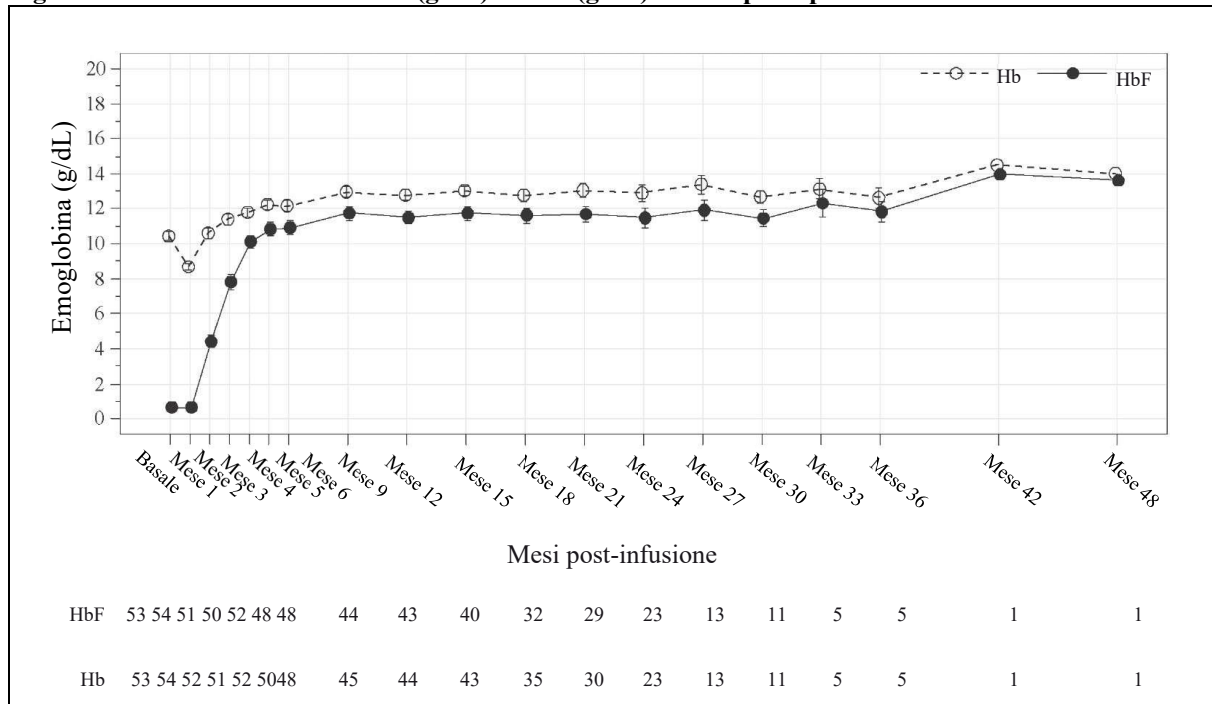
† N rappresenta il numero totale di pazienti nel set per l'efficacia primaria (PES), un sottogruppo del set per l'analisi completa (FAS). Il PES era definito come tutti i pazienti che avevano ricevuto l'infusione di Casgevy e che erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Sono stati inclusi in questo set anche i soggetti che avevano un follow-up inferiore a 16 mesi a causa di decesso o interruzione per eventi avversi correlati a Casgevy o che avevano ricevuto trasfusioni di RBC continuativamente per oltre 12 mesi dopo l'infusione di Casgevy.

DS: deviazione standard

Tutti i pazienti che avevano raggiunto la TII2 sono rimasti indipendenti dalle trasfusioni, con una durata mediana (min, max) dell'indipendenza dalle trasfusioni di 22,3 (13,5; 48,1) mesi e livelli medi ponderati di Hb totale normali (media [DS] 13,2 [1,4] g/dL). Il tempo mediano (min, max) all'ultima trasfusione di RBC per i pazienti che raggiungevano la TII2 è stato di 28 (11; 91) giorni dopo l'infusione di Casgevy. Tre pazienti non hanno raggiunto la TII2. Questi pazienti hanno avuto riduzioni della frequenza di trasfusioni di RBC nel tempo e hanno poi cessato di ricevere trasfusioni tra 12,2 e 21,6 mesi dopo l'infusione di Casgevy, in linea con un recupero emopoietico complessivamente più lento.

I livelli di Hb totale (g/dL) e HbF (g/dL) nel tempo sono riportati nella Figura 1 per tutti i pazienti che hanno ricevuto Casgevy per il trattamento della β -talassemia.

Figura 1. Livelli medi di Hb totale (g/dL) e HbF (g/dL) nel tempo in pazienti con TDT



I valori medi sono tracciati nella linea, i valori medi +errore standard (SE) e -SE sono tracciati come barre a ciascuna visita. Il numero di pazienti con valori disponibili alle visite corrispondenti è indicato sotto la figura.

I livelli medi (DS) di Hb totale e HbF sono risultati aumentati già al mese 3 dopo l'infusione di Casgevy e hanno continuato ad aumentare rispettivamente fino a 12,2 (2,0) g/dL e fino a 10,9 (2,7) g/dL al mese 6. Dopo il mese 6, i livelli di Hb totale e HbF sono stati mantenuti successivamente, con l'HbF che costituiva $\geq 88\%$ dell'Hb totale.

Tutti i pazienti che hanno raggiunto la TI12 nello studio 111 (n = 39) avevano livelli medi ponderati di Hb totale normali (28/39 pazienti, 71,8%) o quasi normali (11/39 pazienti, 28,2%). I pazienti con livelli medi ponderati di Hb totale quasi normali comprendevano 6 uomini e 5 donne, con livelli medi ponderati di Hb totale che rientravano in un intervallo rispettivamente da $< 0,1$ a 0,7 g/dL e da $< 0,4$ a 1,4 g/dL della soglia di riferimento dell'OMS in base all'età e al sesso.

Le analisi per sottogruppi che hanno valutato gli effetti nei sottogruppi di età, sesso, origine etnica o genotipo sugli endpoint correlati alle trasfusioni e sui parametri ematologici non hanno indicato differenze dovute a tali fattori.

Anemia falciforme

Lo studio 121 è uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, in corso, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Casgevy in pazienti adulti e adolescenti affetti da anemia falciforme severa. Dopo il completamento di 24 mesi di follow-up nello studio 121, i pazienti sono stati invitati ad arruolarsi nello studio 131, uno studio sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine, in corso.

I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'anamnesi di almeno 2 eventi di crisi vaso-occlusive (VOC) severe all'anno nei 2 anni precedenti lo screening, che erano definiti come:

- evento di dolore acuto che ha richiesto una visita presso una struttura medica e la somministrazione di farmaci antidolorifici (oppioidi o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per via endovenosa) o trasfusioni di RBC
- sindrome toracica acuta
- priapismo di durata > 2 ore e che ha richiesto una visita presso una struttura medica
- sequestro splenico.

I pazienti con genotipi Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} e Hb^{S/β⁺} erano eleggibili per l'inclusione. I pazienti dovevano avere inoltre un *performance status* secondo la scala di Lansky o di Karnofsky $\geq 80\%$.

I pazienti sono stati esclusi dallo studio se era disponibile un donatore consanguineo di HSC con HLA compatibile. I pazienti sono stati esclusi se avevano epatopatia avanzata, anamnesi positiva per malattia di Moyamoya non trattata o presenza di malattia di Moyamoya che, a parere dello sperimentatore, poneva il paziente a rischio di sanguinamento. I pazienti di età compresa tra 12 e 16 anni dovevano avere ecodoppler transcranico (TCD) normale e i pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni sono stati esclusi se avevano anamnesi positiva per anomalie al TCD nell'arteria cerebrale media e nell'arteria carotide interna.

Dei 58 pazienti che hanno iniziato la mobilizzazione nello studio 121, 11 pazienti (19,0%) hanno interrotto lo studio dopo l'inizio della mobilizzazione e dell'afèresi e prima della somministrazione di Casgevy. Sei pazienti (10,3%) non hanno raggiunto la dose minima. Cinque pazienti (8,6%) hanno interrotto lo studio per non conformità, revoca del consenso o perché non rispettavano più i requisiti di eleggibilità.

Le caratteristiche demografiche e al basale chiave sono riportate nella Tabella 8 di seguito per (1) tutti i pazienti arruolati nello studio 121 e (2) tutti i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 121.

Tabella 8. Caratteristiche demografiche e al basale dello Studio 121

Caratteristiche demografiche e al basale	Casgevy Pazienti arruolati (N = 63) *	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione (N = 43) †
Età (anni), n (%)		
Adulti (≥ 18 e ≤ 35 anni)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Adolescenti (≥ 12 e < 18 anni)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Tutte le età (≥ 12 e ≤ 35 anni)		
Mediana (min, max)	21,0 (12; 35)	20 (12; 34)
Sesso, n (%)		
Maschio	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Femmina	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Origine etnica, n (%)		
Neri o afroamericani	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Bianchi	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Altro	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotipo, n (%) ‡		
β^S/β^S	58 (92,1%)	39 (90,7%)
β^S/β^0	3 (4,8%)	3 (7,0%)
β^S/β^+	2 (3,2%)	1 (2,3%)
Tasso annualizzato di VOC severe nei 2 anni precedenti l'arruolamento (eventi/anno)		
Mediana (min, max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Tasso annualizzato di ricoveri ospedalieri dovuti a VOC severe nei 2 anni precedenti l'arruolamento (eventi/anno)		
Mediana (min, max)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Durata annualizzata dei ricoveri ospedalieri dovuti a VOC severe nei 2 anni precedenti l'arruolamento (giorni/anno)		
Mediana (min, max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)

Caratteristiche demografiche e al basale	Casgevy Pazienti arruolati (N = 63) *	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione (N = 43) †
Unità annualizzate di RBC trasfusi per indicazioni correlate alla SCD nei 2 anni precedenti l'arruolamento (unità/anno) Mediana (min, max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N rappresenta il numero totale di pazienti arruolati che hanno firmato il consenso informato.

† Analisi ad interim condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023 con 43 pazienti a cui è stato somministrato Casgevy e 4 pazienti in attesa dell'infusione di Casgevy.

‡ Non sono disponibili dati per pazienti con altri genotipi.

Mobilizzazione e aferesi

I pazienti sono stati sottoposti a scambio eritrocitario o trasfusioni semplici per un minimo di 8 settimane prima dell'inizio pianificato della mobilizzazione e hanno continuato a ricevere trasfusioni o scambi eritrocitari fino all'avvio del condizionamento mieloablativo. I livelli di HbS sono stati mantenuti a < 30% dell'Hb totale, mantenendo al contempo una concentrazione di Hb totale ≤ 11 g/dL.

Al fine di mobilizzare le cellule staminali per l'aferesi, i pazienti nello studio 121 hanno ricevuto plerixafor a una dose pianificata di 0,24 mg/kg mediante iniezione sottocutanea circa 2-3 ore prima di ogni aferesi prevista. I pazienti sono stati sottoposti ad aferesi per un massimo di 3 giorni consecutivi al fine di ottenere la raccolta target di cellule per la produzione e per le cellule CD34⁺ di salvataggio immoificate. Il numero mediano (min, max) e il numero medio (DS) di cicli di mobilizzazione e aferesi richiesti per la produzione di Casgevy e per la raccolta di cellule CD34⁺ di salvataggio sono stati rispettivamente di 2 (1; 6) e di 2,21 (1,30).

Condizionamento prima del trattamento

Tutti i pazienti hanno ricevuto il condizionamento mieloablativo completo con busulfano prima di ricevere Casgevy. Busulfano è stato somministrato per 4 giorni consecutivi per via endovenosa mediante un catetere venoso centrale a una dose iniziale pianificata di 3,2 mg/kg/die una volta al giorno o di 0,8 mg/kg ogni 6 ore. I livelli plasmatici di busulfano sono stati misurati mediante la raccolta seriale di campioni ematici e la dose è stata aggiustata al fine di mantenere l'esposizione nell'intervallo target. Per la somministrazione una volta al giorno, l'esposizione cumulativa target a busulfano in quattro giorni era pari a 82 mg*h/L (intervallo da 74 a 90 mg*h/L), corrispondenti a un'AUC_{0-24h} di 5 000 µM*min (intervallo: da 4 500 a 5 500 µM*min). Per la somministrazione ogni 6 ore, l'esposizione cumulativa target a busulfano in quattro giorni era pari a 74 mg*h/L (intervallo da 59 a 89 mg*h/L), corrispondenti a un'AUC_{0-6h} di 1 125 µM*min (intervallo: da 900 a 1 350 µM*min).

Tutti i pazienti hanno ricevuto la profilassi anticonvulsiva con agenti diversi da fenitoina prima di iniziare il condizionamento con busulfano. Fenitoina non è stata usata per la profilassi anticonvulsiva a causa della sua induzione del citocromo P450 e conseguente aumento della clearance di busulfano.

È stata somministrata la profilassi per la malattia veno-occlusiva (VOD) epatica/sindrome da ostruzione sinusoidale epatica, secondo le linee guida regionali e ufficiali.

Somministrazione di Casgevy

I pazienti hanno ricevuto Casgevy a una dose mediana (min, max) di 4,0 (da 2,9 a 14,4) × 10⁶ cellule/kg come infusione endovenosa. A tutti i pazienti sono stati somministrati un antistaminico e un antipiretico prima dell'infusione di Casgevy.

Dopo la somministrazione di Casgevy

G-CSF non era raccomandato nei primi 21 giorni dopo l'infusione di Casgevy. Poiché Casgevy è una terapia autologa, non erano necessari agenti immunosoppressori dopo il condizionamento mieloablativo iniziale.

Risultati di efficacia – anemia falciforme

Un'analisi ad interim è stata condotta su 29 pazienti trattati con Casgevy ed eleggibili per l'analisi di efficacia primaria. Il set per l'analisi di efficacia primaria (PES) era definito come tutti i pazienti che erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Al momento dell'analisi ad interim, erano stati arruolati 63 pazienti e Casgevy era stato somministrato a 43 pazienti. La durata mediana (min, max) totale del follow-up è stata di 17,5 (1,2; 46,2) mesi dal momento dell'infusione di Casgevy.

L'efficacia di Casgevy si è basata sulla valutazione di pazienti con almeno 16 mesi di follow-up. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che non manifestavano VOC severo per almeno 12 mesi consecutivi in qualsiasi momento entro i primi 24 mesi dopo l'infusione di Casgevy nello studio 121 (VF12, endpoint primario di efficacia). Per questo endpoint, una VOC severa era definita come (a) evento di dolore acuto che ha richiesto una visita presso una struttura medica e la somministrazione di farmaci antidolorifici (oppioidi o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per via endovenosa) o trasfusioni di RBC, (b) sindrome toracica acuta, (c) priapismo di durata > 2 ore e che ha richiesto una visita presso una struttura medica o (d) sequestro splenico. È stata valutata anche la percentuale di pazienti che non hanno richiesto ricovero ospedaliero a causa di VOC severo per almeno 12 mesi consecutivi (HF12, endpoint secondario chiave). La valutazione della VF12 e della HF12 è iniziata 60 giorni dopo l'ultima trasfusione di RBC per il supporto post-trapianto o la gestione della SCD.

I dati di efficacia sono riportati nella Tabella 9 e nella Tabella 10. La Tabella 9 mostra l'endpoint primario per (1) tutti i pazienti arruolati nello studio 121 e (2) tutti i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 121. La Tabella 10 mostra gli endpoint secondari per i pazienti che hanno ricevuto l'infusione di Casgevy nello studio 121.

Tabella 9. Esito primario di efficacia in pazienti con SCD

Endpoint primario	Casgevy Pazienti arruolati (N = 46) †	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione (N = 29) ‡
Percentuale di pazienti che hanno conseguito la VF12 (%) § n (%) (IC al 95%)	28 (60,9%) (45,4%; 74,9%)	28 (96,6%) (82,2%; 99,9%)

* Analisi ad interim condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023.

† N rappresenta il numero totale di pazienti arruolati che hanno firmato il consenso informato ed esclude i pazienti in attesa di ricevere Casgevy al momento dell'analisi ad interim o i pazienti trattati ma che non erano ancora valutabili per l'endpoint primario di efficacia.

‡ N rappresenta il numero totale di pazienti nel set per l'efficacia primaria (PES), un sottogruppo del set per l'analisi completa (FAS). Il PES era definito come tutti i pazienti che avevano ricevuto l'infusione di Casgevy e che erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Sono stati inclusi in questo set anche i soggetti che avevano un follow-up inferiore a 16 mesi a causa di decesso o interruzione per eventi avversi correlati a Casgevy o che avevano ricevuto trasfusioni di RBC continuativamente per oltre 12 mesi dopo Casgevy.

§ La VF12 è definita come: assenza di VOC severo per almeno 12 mesi consecutivi dopo l'infusione di Casgevy. La valutazione della VF12 inizia 60 giorni dopo l'ultima trasfusione di RBC per il supporto post-trapianto o la gestione della SCD.

Tabella 10. Esiti secondari di efficacia in pazienti con SCD

Endpoint secondari	Casgevy Pazienti che hanno ricevuto l'infusione * (N = 29) †
Percentuale di pazienti liberi da ricovero ospedaliero a causa di VOC severo per almeno 12 mesi (HF12) (%) ‡ n (%) (IC al 95%)	29 (100%) (88,1%; 100,0%)
Durata del periodo di libertà da VOC severo nei pazienti che hanno conseguito la VF12 (mesi) n Mediana (min, max)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Percentuale di pazienti con HbF ≥ 20% al momento dell'analisi mantenuta per almeno 3, 6 e 12 mesi (%) n % (IC al 95%)	29 100% (88,1%; 100,0%)
Hb totale (g/dL) al Mese 6 n Media (DS)	27 12,7 (1,7)
al Mese 24 n Media (DS)	15 13,1 (1,9)
Percentuale di Hb totale costituita da HbF (%) al Mese 6 n Media (DS)	27 43,1 (6,0)
al Mese 24 n Media (DS)	15 42,2 (5,5)

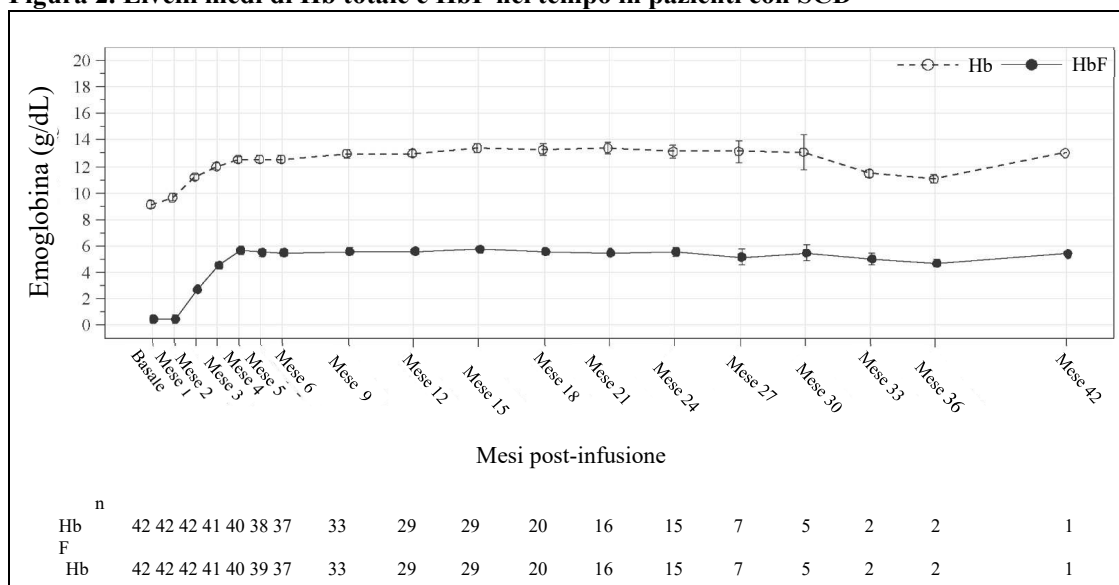
* Analisi ad interim condotta sulla base del cut-off dei dati ad aprile 2023.

† N rappresenta il numero totale di pazienti nel set per l'efficacia primaria (PES), un sottogruppo del set per l'analisi completa (FAS). Il PES era definito come tutti i pazienti che avevano ricevuto l'infusione di Casgevy ed erano stati seguiti per almeno 16 mesi dopo l'infusione di Casgevy. Sono stati inclusi in questo set anche i soggetti che avevano un follow-up inferiore a 16 mesi a causa di decesso o interruzione per eventi avversi correlati a Casgevy o che avevano ricevuto trasfusioni di RBC continuativamente per oltre 12 mesi dopo Casgevy.

‡ HF12 è definita come assenza di ricoveri ospedalieri correlati a VOC severo mantenuta per almeno 12 mesi dopo l'infusione di Casgevy. La valutazione della HF12 inizia 60 giorni dopo l'ultima trasfusione di RBC per il supporto post-trapianto o la gestione della SCD.

I livelli di Hb totale (g/dL) e HbF (g/dL) nel tempo sono riportati nella Figura 2 per tutti i pazienti che hanno ricevuto Casgevy per il trattamento dell'anemia falciforme.

Figura 2. Livelli medi di Hb totale e HbF nel tempo in pazienti con SCD



I valori medi sono tracciati nella linea, i valori medi +SE e -SE sono tracciati come barre a ciascuna visita. Il numero di pazienti con valori disponibili alle visite corrispondenti è indicato sotto la figura.

I livelli medi (DS) di Hb totale sono risultati aumentati già al mese 3 dopo l'infusione di Casgevy, hanno continuato ad aumentare fino a 12,5 (1,8) g/dL al mese 6 e sono stati mantenuti successivamente.

La percentuale media (DS) di Hb costituita da HbF era pari al 43,2% (7,6%) al mese 6 ed è stata mantenuta successivamente.

In linea con l'aumento dei livelli di HbF, per tutti i pazienti trattati la percentuale media (DS) di eritrociti circolanti che esprimevano HbF (cellule F) al mese 3 era pari al 70,4% (14,0%) e ha continuato ad aumentare nel tempo fino al 93,9% (12,6%) al mese 6, con livelli rimasti stabili successivamente, ad indicare una prolungata espressione pancellulare dell'HbF.

Le analisi per sottogruppi che hanno valutato gli effetti nei sottogruppi di età, sesso, origine etnica o genotipo sugli endpoint correlati alle VOC e sui parametri ematologici non hanno indicato differenze dovute a tali fattori.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Casgevy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la β -talassemia e l'anemia falciforme (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Casgevy è un medicinale per terapia cellulare autologa costituito da cellule CD34⁺ modificate *ex vivo* mediante la tecnologia CRISPR/Cas9. In considerazione della natura di Casgevy, gli studi convenzionali di farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione non sono applicabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Casgevy è un medicinale costituito da cellule CD34⁺ modificate mediante la tecnologia CRISPR/Cas9; pertanto, gli studi convenzionali di mutagenicità, cancerogenicità e fertilità, tossicità per la riproduzione e lo sviluppo non sono stati effettuati.

Le caratteristiche tossicologiche sono state valutate in topi NSG immunodeficienti sottoposti a irradiazione subletale, trattati con una dose di $3,33 \times 10^7$ cellule CD34⁺ modificate/kg di peso corporeo. Non vi sono state evidenze di tossicità per organi bersaglio o potenziale oncogeno nello studio di 20 settimane.

Gli studi *in vitro* condotti con exagamglogene autotemcel prodotto da donatori sani e da pazienti non hanno evidenziato editing fuori bersaglio (*off target*).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CryoStor CS5 (contiene dimetilsolfossido e destrano 40)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni a ≤ -135 °C.

Una volta scongelato

20 minuti a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Casgevy deve essere conservato e trasportato in vapori di azoto liquido (≤ -135 °C) e deve rimanere congelato fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente.

Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Casgevy è fornito in flaconcini per crioconservazione, in copolimero di olefina ciclica. Ogni flaconcino contiene da 1,5 a 20 mL di Casgevy.

I flaconcini sono confezionati in una scatola di cartone. Ogni confezione può contenere fino a 9 flaconcini. L'imballaggio esterno finale contiene un numero variabile di flaconcini, in base alla dose specifica per il paziente richiesta.

Casgevy è spedito dalla struttura di produzione alla struttura di conservazione del centro di trattamento in un criocontenitore. Un criocontenitore può contenere più confezioni, che possono contenere più flaconcini, tutti destinati a un singolo paziente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Non campionare, alterare o irradiare il medicinale. L'irradiazione può determinare l'inattivazione del prodotto.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Casgevy devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Ricezione e conservazione di Casgevy

- Casgevy è spedito al centro di trattamento congelato in vapori di azoto liquido.
- Confermare i dati identificativi del paziente presenti sull'etichetta o sulle etichette del medicinale e sul foglio informativo del lotto (LIS).
- Conservare in vapori di azoto liquido a ≤ -135 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione.

Preparazione prima della somministrazione

Preparazione per l'infusione

- Coordinare la tempistica di scongelamento e infusione di Casgevy. Confermare anticipatamente l'ora di infusione e regolare l'ora di inizio dello scongelamento in modo tale che Casgevy sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto, poiché Casgevy deve essere somministrato entro 20 minuti dallo scongelamento del flaconcino. Scongellare e infondere il contenuto di un flaconcino alla volta.
- Prima dello scongelamento, confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni sul paziente riportate sul(i) flaconcino(i) di Casgevy. Non estrarre i flaconcini di Casgevy dal criocontenitore se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente a cui il medicinale è destinato.
- Una dose di Casgevy può essere contenuta in uno o più flaconcini specifici per il paziente crioconservati. Rendicontare tutti i flaconcini e confermare che ogni flaconcino rientri nella data di scadenza mediante il foglio informativo del lotto (LIS) che accompagna il medicinale.
- Ispezionare il(i) flaconcino(i) per la presenza di rotture o incrinature prima dello scongelamento. Se un flaconcino è compromesso, non infondere il contenuto.
- Dotarsi dei materiali necessari per lo scongelamento e il prelievo del medicinale dal(i) flaconcino(i). Ad eccezione del bagno termostatico, questi materiali sono monouso. Dotarsi di materiali sufficienti per somministrare ciascun flaconcino:
 - bagno termostatico
 - tamponi imbevuti di alcol
 - adattatore per flaconcino (per consentire l'estrazione senza ago)
 - filtro in acciaio inox da 18 micron
 - siringa luer-lock da 30 mL
 - soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (sono necessari da 5 a 10 mL per ogni flaconcino)
 - siringa luer-lock da 10 mL per il lavaggio con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)

Scongellamento dei flaconcini di Casgevy

- Se la dose è costituita da più flaconcini, scongelare e infondere un flaconcino alla volta. Durante lo scongelamento di un flaconcino, i restanti flaconcini devono rimanere nel criocontenitore a ≤ -135 °C.

- Scongellare ogni flaconcino a 37 °C utilizzando un bagno termostatico. Verificare che la temperatura del bagno termostatico non superi i 40 °C.
- Scongellare ogni flaconcino tenendolo per il collo e agitando delicatamente in senso orario e antiorario. La procedura può richiedere tra 10 e 15 minuti.
- Non lasciare il flaconcino incustodito durante lo scongelamento.
- Lo scongelamento è completo quando nel flaconcino non sono più visibili cristalli di ghiaccio.
- Rimuovere immediatamente il flaconcino dal bagno termostatico una volta scongelato.
- Il medicinale scongelato deve avere l'aspetto di una dispersione cellulare traslucida, priva di particelle estranee.
- Infondere entro 20 minuti dallo scongelamento.
- Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

Somministrazione di Casgevy

Casgevy è solo per uso autologo. L'identità del paziente deve corrispondere ai dati identificativi del paziente presenti sul(i) flaconcino(i) di Casgevy. Non infondere Casgevy se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente a cui il medicinale è destinato.

La dose di un paziente può essere costituita da più flaconcini. Tutti i flaconcini devono essere somministrati. Deve essere infuso l'intero volume di ogni flaconcino fornito. Se è fornito più di un flaconcino, somministrare ogni flaconcino completamente prima di procedere allo scongelamento e all'infusione di quello successivo.

Applicazione dell'adattatore del flaconcino e del filtro

- Rimuovere la linguetta a strappo dalla capsula di chiusura del flaconcino; pulire il setto con un tampone imbevuto di alcol.
- Rimuovere il cappuccio sul perforatore dell'adattatore.
- Con il pollice e l'indice di entrambe le mani, spingere l'adattatore nel setto del flaconcino, esercitando pari pressione fino a udire un singolo schiocco.
- Tirare l'adattatore verso l'alto fino a quando non si avverte che si blocca.
- Applicare il filtro all'adattatore del flaconcino.

Prelievo di Casgevy dal flaconcino

- Collegare una siringa vuota da 30 mL al filtro.
- Prelevare l'intero volume di medicinale dal flaconcino.
- Rimuovere la siringa contenente il medicinale dal filtro e metterla da parte.
- Aspirare 5-10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) nella siringa vuota da 10 mL.
- Collegare la siringa contenente la soluzione di sodio cloruro al filtro.
- Iniettare la soluzione di sodio cloruro nel flaconcino di Casgevy e rimuovere la siringa vuota dal filtro. Eliminare la siringa vuota.
- Collegare la siringa contenente il medicinale al filtro.
- Prelevare il contenuto del flaconcino nella siringa contenente il medicinale, quindi rimuovere la siringa dal filtro.
- L'etichetta identificativa del medicinale/paziente opzionale può essere staccata dal foglio informativo del lotto (LIS) e applicata sulla siringa.

Somministrazione di Casgevy tramite un catetere venoso centrale

- Casgevy deve essere somministrato entro 20 minuti dallo scongelamento.
- Eseguire la conferma e la verifica dell'identità del paziente da parte di due persone al letto del paziente prima dell'infusione di ogni flaconcino.
- Casgevy è somministrato come bolo endovenoso (infusione endovenosa rapida).

- Il volume totale di Casgevy somministrato entro un'ora non deve superare 2,6 mL/kg.
- Non utilizzare un filtro in linea per l'infusione di Casgevy.
- Dopo la somministrazione di ogni flaconcino di Casgevy, lavare il catetere primario con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Ripetere i passaggi sopra elencati per ogni flaconcino restante.

Dopo la somministrazione di Casgevy

- Monitorare i parametri vitali ogni 30 minuti da quando viene infuso il primo flaconcino di Casgevy fino a 2 ore dopo l'infusione dell'ultimo flaconcino di Casgevy.
- Dopo l'infusione di Casgevy devono essere seguite le procedure standard per la gestione del paziente post-trapianto di HSC.
- Irradiare gli eventuali prodotti ematici richiesti entro i primi 3 mesi dopo l'infusione di Casgevy.
- I pazienti non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule in futuro.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Casgevy devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Casgevy (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1787/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 febbraio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, Tennessee 38118,
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Casgevy (exagamglogene autotemcel) in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Casgevy è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che li assistono destinati a prescrivere, utilizzare o supervisionare la somministrazione di Casgevy abbiano accesso ai/ricevano i 2 seguenti pacchetti educazionali finalizzati a evidenziare i rischi importanti identificati e potenziali di Casgevy. Questi pacchetti saranno tradotti nella lingua locale per assicurare la comprensione, da parte dei medici e dei pazienti, delle misure di mitigazione proposte:

- **Il materiale educativo per i medici è costituito da**

- Guida per gli operatori sanitari;
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- Guida per i pazienti/le persone che li assistono;
- Scheda per il paziente.

- **Il pacchetto informativo per i pazienti è costituito da**

- Guida per i pazienti/le persone che li assistono;
- Scheda per il paziente;
- Foglio illustrativo.

- **La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi essenziali:**

- l'operatore sanitario deve informare i pazienti trattati con Casgevy che esistono un rischio identificato importante di ritardato attecchimento delle piastrine e rischi potenziali importanti di fallimento dell'attecchimento dei neutrofili e oncogenesi correlata all'editing genetico; nonché i dettagli su come questi rischi possono essere minimizzati.

Nel presentare Casgevy come opzione di trattamento e prima di prendere una decisione riguardo al trattamento, l'operatore sanitario deve discutere il rapporto beneficio/rischio di Casgevy, compresi gli elementi seguenti:

- Ritardato attecchimento delle piastrine
 - La conta piastrinica deve essere monitorata e gestita secondo le linee guida standard e il giudizio medico. La determinazione del quadro emocromocitometrico e altri test appropriati devono essere tempestivamente considerati quando insorgono sintomi clinici indicativi di sanguinamento.
 - I pazienti devono essere informati in merito al rischio di ritardato attecchimento delle piastrine, ai sintomi e ai segni indicativi di sanguinamento a cui prestare attenzione e alla necessità di chiedere assistenza medica nel caso in cui si manifestino segni o sintomi indicativi di sanguinamento.
- Fallimento dell'attecchimento dei neutrofili
 - I pazienti devono essere monitorati per la conta assoluta dei neutrofili e le infezioni e devono essere gestiti secondo le linee guida standard e il giudizio

medico. In caso di fallimento dell'attecchimento dei neutrofili, i pazienti devono ricevere un'infusione di cellule CD34⁺ di salvataggio immodificate.

- I pazienti devono essere informati del fatto che, se dovesse manifestarsi un fallimento dell'attecchimento dei neutrofili dopo il trattamento con Casgevy, devono ricevere un'infusione di cellule CD34⁺ di riserva e non otterrebbero beneficio dal trattamento con Casgevy, ma possono essere comunque esposti a possibili rischi a lungo termine.
- Oncogenesi correlata all'editing genetico
 - L'oncogenesi correlata all'editing genetico è un rischio teorico. Dopo il trattamento con Casgevy, i pazienti devono essere monitorati annualmente (incluso il quadro emocromocitometrico) secondo le linee guida standard e il giudizio medico. Nel caso in cui vengano prelevati campioni di sangue e di midollo osseo per la diagnosi di un tumore ematologico maligno, gli operatori sanitari devono prelevare ulteriori campioni per l'analisi da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di valutare l'associazione tra tumore maligno e trattamento con Casgevy, qualora il tumore maligno sia confermato.
 - I pazienti devono essere informati in merito al rischio teorico di oncogenesi correlata all'editing genetico e alla necessità di consultare il medico in presenza di questi segni e sintomi di mielodisplasia, leucemia o linfoma.
- L'operatore sanitario deve fornire ai pazienti/alle persone che li assistono la Scheda per il paziente e la Guida per i pazienti/le persone che li assistono.
- Esistono informazioni limitate riguardo agli effetti a lungo termine. Pertanto, si raccomanda la partecipazione allo studio di registro a lungo termine per la valutazione degli esiti di sicurezza ed efficacia a lungo termine nei pazienti che hanno ricevuto Casgevy per il trattamento della TDT o della SCD. L'operatore sanitario deve ricordare ai pazienti l'importanza di partecipare allo studio di registro degli effetti a lungo termine e le modalità per ottenere ulteriori informazioni.
- **La Scheda per il paziente** deve contenere i seguenti elementi essenziali:
 - Questa scheda serve a informare gli operatori sanitari che il paziente ha ricevuto un'infusione di Casgevy.
 - Il paziente deve mostrare la Scheda per il paziente al medico o all'infermiere a qualsiasi visita medica.
 - Il paziente deve sottoporsi a tutti gli esami del sangue prescritti dal medico.
 - Il paziente deve consultare il medico qualora si manifestino segni di bassi livelli di piastrine o globuli bianchi: forte mal di testa, comparsa anomala di lividi, sanguinamento prolungato, o sanguinamento in assenza di lesioni (ad esempio sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive, presenza di sangue nelle urine, nelle feci o nel vomito, o tosse con sangue), febbre, brividi o infezioni.
 - I tumori del sangue sono un rischio teorico. Il paziente deve consultare il medico qualora si manifestino segni di stanchezza, febbre inspiegabile, sudorazione notturna, diminuzione inspiegabile del peso corporeo, infezioni frequenti, respiro affannoso o gonfiore dei linfonodi.

- **La Guida per i pazienti/le persone che li assistono** deve contenere i seguenti elementi essenziali:

La guida spiega l'importanza di comprendere appieno il rapporto beneficio/rischio del trattamento con Casgevy e l'esistenza di informazioni limitate sugli effetti a lungo termine.

Pertanto, prima di prendere una decisione in merito all'eventuale inizio della terapia, il medico deve discutere i seguenti punti con il paziente/la persona che lo assiste:

- come riconoscere e minimizzare il rischio importante identificato di ritardato attecchimento delle piastrine e il rischio importante potenziale di fallimento dell'attecchimento dei neutrofilo, inclusa la necessità di monitorare regolarmente le piastrine e i neutrofilo con esami del sangue periodici fino a quando non sono tornati a livelli sicuri
- spiegare che esiste un rischio teorico di oncogenesi correlata all'editing genetico e la necessità di un monitoraggio annuale
- spiegare che, in caso di fallimento dell'attecchimento dei neutrofilo dopo il trattamento con Casgevy, saranno infuse cellule di salvataggio immodificate e che il paziente non otterrà beneficio da Casgevy, pur essendo esposto ai possibili rischi a lungo termine
- avvisare di consultare il medico se si manifestano segni di bassi livelli di piastrine: forte mal di testa, comparsa anomala di lividi, sanguinamento prolungato, o sanguinamento in assenza di lesioni (ad esempio sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive, presenza di sangue nelle urine, nelle feci o nel vomito, o tosse con sangue)
- informare il paziente di consultare il medico se si manifestano segni di bassi livelli di globuli bianchi: febbre, brividi o infezioni
- poiché i tumori del sangue rappresentano un rischio teorico, informare della necessità di consultare il medico se si manifestano segni di tumori del sangue, quali stanchezza, febbre inspiegabile, sudorazione notturna, diminuzione inspiegabile del peso corporeo, infezioni frequenti, respiro affannoso o gonfiore dei linfonodi
- il paziente riceverà una Scheda per il paziente, che dovrà mostrare al medico o all'infermiere a qualsiasi visita medica
- informare in merito all'esistenza di informazioni limitate sugli effetti a lungo termine di Casgevy e all'importanza di partecipare allo studio di registro di 15 anni per la sorveglianza a lungo termine.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di exagamglogene autotemcel nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio basato sui dati derivanti da un registro, secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati.	31 dicembre 2043

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio 111, uno studio di fase 1/2/3 per valutare la sicurezza e l'efficacia di una dose singola di exagamglogene autotemcel in soggetti con β -talassemia trasfusione-dipendente.	31 agosto 2026
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio 121, uno studio di fase 1/2/3 per valutare la sicurezza e l'efficacia di una dose singola di exagamglogene autotemcel in soggetti con SCD severa.	31 agosto 2026
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con anemia falciforme (SCD) severa di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio 151, uno studio di fase 3 per valutare la sicurezza e l'efficacia di una dose singola di exagamglogene autotemcel in pazienti pediatriche con SCD severa, di età compresa tra 2 e 11 anni.	31 dicembre 2027
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati ad interim dello studio 161, uno studio di fase 3b per valutare l'efficacia e la sicurezza di una dose singola di exagamglogene autotemcel in soggetti con TDT o SCD severa.	31 dicembre 2027
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio 171, uno studio di fase 3 per valutare la sicurezza e l'efficacia di una dose singola di exagamglogene autotemcel in soggetti con SCD severa, genotipo β^S/β^C .	30 giugno 2032
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio basato sui dati derivanti da un registro, secondo un protocollo concordato, e presentarne i risultati ad interim.	Relazione ad interim: 31 dicembre 2027 Relazioni sullo stato di avanzamento: con rinnovo annuale
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di exagamglogene autotemcel nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e anemia falciforme (SCD) severa, di età pari o superiore a 12 anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati ad interim dello studio 131, uno studio di follow-up a lungo termine, in aperto, per	Relazioni ad interim: 31 agosto 2026 e 31 agosto 2029

Descrizione	Tempistica
valutare la sicurezza e l'efficacia di exagamnglogene autotemcel per 15 anni, in soggetti con TDT e SCD severa che hanno ricevuto il trattamento con exagamnglogene autotemcel in precedenti sperimentazioni cliniche.	

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Casgevty 4 – 13×10^6 cellule/mL dispersione per infusione
exagamglogene autotemcel (cellule CD34⁺)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule CD34⁺ umane autologhe modificate nella regione *enhancer* eritroide-specifica del gene *BCL11A*. Ogni flaconcino contiene $4-13 \times 10^6$ cellule/mL.
Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

CryoStor CS5 (contiene dimetilsolfossido e destrano 40). Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Da 1,5 a 20 mL per flaconcino

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di flaconcini e cellule CD34⁺ per flaconcino per questo paziente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare i flaconcini nella confezione di cartone a ≤ -135 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione. Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1787/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID paziente:
Nome:
Cognome:
Data di nascita del paziente:
COI ID:
Lotto
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Casgev 4 – 13×10^6 cellule/mL dispersione per infusione
exagamglogene autotemcel (cellule CD34⁺)
Solo per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID paziente:
Nome:
Cognome:
Data di nascita del paziente:
COI ID:
Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Da 1,5 a 20 mL per flaconcino
Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di flaconcini e cellule CD34⁺ per flaconcino per questo paziente.

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO (LIS) CHE ACCOMPAGNA CIASCUNA SPEDIZIONE PER UN SINGOLO PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Casgevy 4 – 13×10^6 cellule/mL dispersione per infusione exagamlogene autotemcel (cellule CD34⁺)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Cellule CD34⁺ umane autologhe modificate nella regione *enhancer* eritroide-specifica del gene *BCL11A*. Ogni flaconcino contiene $4-13 \times 10^6$ cellule/mL. Questo prodotto contiene cellule di origine umana.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

Informazioni sul(i) lotto(i) fornito(i):

Numero di lotto	COI	SEC	DIN (Elencare tutte le raccolte)	Numero di flaconcini	Volume totale (mL)	Concentrazione ($\times 10^6$ cellule/mL)	Totale cellule CD34 ⁺ ($\times 10^6$)

	Numero di flaconcini per dose	Dose ($\times 10^6$ cellule CD34 ⁺ /kg)
Totale		

Etichetta(e) per siringa inclusa(e) in questa confezione: [Una etichetta per siringa stampata per ogni flaconcino.]

ID paziente:
 Nome:
 Cognome:
 Data di nascita del paziente:
 COI ID:
 Lotto

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
 Solo per uso endovenoso.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Conservare questo documento e tenerlo a disposizione durante i preparativi per la somministrazione di Casgevy.
Solo per uso autologo.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare i flaconcini nella confezione di cartone a ≤ -135 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione. Se la dose è costituita da più flaconcini, scongelare e somministrare un flaconcino alla volta. Dopo lo scongelamento, non ricongelare.

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO

Scad.

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

SEC:
ID paziente:
Nome:
Cognome:
Data di nascita del paziente:
COI ID:
DIN:

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1787/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o la persona che lo assiste

Casgevy 4 - 13×10^6 cellule/mL dispersione per infusione exagamglogene autotemcel (cellule CD34⁺)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Casgevy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Casgevy
3. Come viene somministrato Casgevy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Casgevy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Casgevy e a cosa serve

Cos'è Casgevy

Casgevy è un medicinale di terapia genica che contiene il principio attivo exagamglogene autotemcel.

Casgevy è prodotto specificamente per lei utilizzando le sue cellule staminali del sangue. Le cellule staminali del sangue possono trasformarsi in altre cellule del sangue, tra cui globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Queste cellule vengono prelevate dal suo sangue, poi geneticamente modificate e reinfuse nel suo organismo sotto forma di trapianto in ospedale.

A cosa serve Casgevy

Casgevy è usato per il trattamento di:

- **persone di età pari o superiore a 12 anni affette da beta-talassemia** che necessitano di trasfusioni di sangue regolari (talassemia trasfusione-dipendente). Le persone affette da talassemia trasfusione-dipendente non producono quantità sufficienti di emoglobina, una proteina presente nel sangue che trasporta l'ossigeno nell'organismo, a causa di un difetto nei geni. Questo causa anemia e tali persone necessitano di trasfusioni di sangue regolari.
- **Persone di età pari o superiore a 12 anni affette da anemia falciforme** che hanno frequenti crisi dolorose (chiamate crisi vaso-occlusive). I pazienti affetti da anemia falciforme hanno una forma di emoglobina (emoglobina falciforme o HbS) diversa da quella delle altre persone, a causa di un difetto nei geni. L'HbS provoca globuli rossi anomali, a forma di falce, che si attaccano tra loro e non riescono a muoversi facilmente nei vasi sanguigni. Ciò può provocare un blocco dei vasi sanguigni, causando crisi vaso-occlusive.

Come agisce Casgevy

Casgevy agisce aumentando la produzione di un tipo particolare di emoglobina, chiamata emoglobina F (*emoglobina fetale* o HbF). Una maggiore quantità di HbF migliora la produzione e la funzionalità dei globuli rossi. Per questo motivo, le persone affette talassemia trasfusione-dipendente

possono non necessitare di trasfusioni di sangue e le persone con anemia falciforme possono non manifestare crisi vaso-occlusive.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Casgevy

Non deve ricevere Casgevy:

- **se è allergico a exagamglogene autotemcel** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- **se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti** dei medicinali che riceverà per prepararla al trattamento con Casgevy (vedere paragrafo 3).

Informi immediatamente il medico se rientra in uno di questi casi o in caso di dubbi. Il trattamento non le sarà somministrato se lei è allergico a uno qualsiasi di questi medicinali.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Casgevy.

Prima del trattamento con Casgevy

- Riceverà **altri due tipi di medicinali** prima della somministrazione di Casgevy. Per maggiori informazioni su questi medicinali, vedere il paragrafo 3.
 - **Medicinale(i) per la mobilizzazione**, per il trasporto delle cellule staminali del sangue dal midollo osseo nella circolazione sanguigna, in modo che possano essere raccolte per la produzione di Casgevy. Questa procedura richiederà 2-6 giorni.
 - **Il medicinale per il condizionamento** le viene somministrato poco prima di ricevere Casgevy. Ciò crea spazio nel midollo osseo perché le nuove cellule del sangue possano crescere dopo il trattamento con Casgevy.
- Il medico discuterà le **possibili conseguenze del medicinale per il condizionamento sulla fertilità**. Vedere di seguito *“Fertilità negli uomini e nelle donne”*.
- Nelle persone affette da anemia falciforme può essere più difficile spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo, e quindi raccogliercle, rispetto alle persone affette da talassemia trasfusione-dipendente. Pertanto, le persone con anemia falciforme possono richiedere più cicli di mobilizzazione e raccolta rispetto alle persone con talassemia trasfusione-dipendente.

Dopo il trattamento con Casgevy

- Avrà un minore numero di cellule del sangue per un certo periodo, fino a quando Casgevy attecchisce nel midollo osseo. Questo comprende:
 - bassi livelli di piastrine (cellule che favoriscono la coagulazione del sangue): bassi livelli di piastrine possono causare sanguinamento.
Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi segni di bassi livelli di piastrine: forte mal di testa, comparsa anomala di lividi, sanguinamento prolungato, o sanguinamento in assenza di lesioni, ad esempio sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive, presenza di sangue nelle urine, nelle feci o nel vomito, o tosse con sangue
 - bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi che in genere prevengono le infezioni): bassi livelli di neutrofili possono aumentare le probabilità di infezione.
Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi segni di bassi livelli di globuli bianchi: febbre, brividi o altri segni di infezione, come mal di gola, tosse o respiro affannoso, dolore o bruciore nell'urinare o necessità di urinare più spesso, o diarrea.
- Il medico monitorerà i livelli delle cellule nel sangue e le prescriverà un trattamento, se necessario. Il medico la informerà quando le piastrine e i neutrofili ritornano a livelli sicuri.
- Il medico monitorerà i livelli di cellule del sangue e il suo stato di salute generale per aiutare i ricercatori a comprendere gli effetti a lungo termine di Casgevy.

- In alcuni pazienti, i livelli di emoglobina possono essere inferiori a quelli normalmente previsti in base all'età e al sesso.
- Dopo il trattamento con Casgevy esiste il rischio teorico di tumori del sangue (mielodisplasia, leucemia o linfoma), anche se ciò non è stato osservato negli studi clinici condotti con Casgevy. Il medico la sottoporrà a controlli almeno una volta all'anno per 15 anni, per rilevare eventuali segni di tumori del sangue.
- I componenti di Casgevy chiamati dimetilsolfossido (DMSO), destrano 40 e Cas9 possono causare reazioni allergiche gravi. Il medico o l'infermiere la terrà sotto controllo per rilevare eventuali segni e sintomi di una reazione allergica sia durante sia dopo il trattamento con Casgevy. Vedere anche paragrafo 2 "Casgevy contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)".
- Casgevy è sottoposto a test per rilevare la presenza di microbi infettivi, ma un piccolo rischio di infezione rimane. Il medico o l'infermiere la terrà sotto controllo per rilevare eventuali segni e sintomi di infezioni e le fornirà un trattamento, se necessario.
- Dopo il trattamento con Casgevy, **non deve donare** sangue, organi, tessuti o cellule.
- Casgevy è prodotto utilizzando le sue cellule ed è somministrato soltanto a lei. Le informazioni sui medicinali a base di cellule devono essere conservate per 30 anni presso l'ospedale in cui lei ha ricevuto il trattamento. Le informazioni conservate comprenderanno il suo nome, il nome del medicinale e il numero del lotto o dei lotti di Casgevy che ha ricevuto.

Se il trattamento con Casgevy non può essere completato o fallisce

Se Casgevy non può essere somministrato dopo il medicinale per il condizionamento, o se le cellule staminali del sangue modificate non attecchiscono nell'organismo, il medico può decidere di somministrarle in una vena un'iniezione che contiene le sue cellule di salvataggio (le sue cellule staminali del sangue originarie e non trattate) che sono state raccolte e conservate prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 3). Se riceve le cellule di salvataggio, lei non avrà alcun beneficio dal trattamento e continuerà a necessitare di trattamento per la talassemia trasfusione-dipendente o l'anemia falciforme.

Bambini di età inferiore a 12 anni

Casgevy non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni. Non è ancora noto se Casgevy sia sicuro ed efficace in questi bambini.

Altri medicinali e Casgevy

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda medicinali che eliminano il ferro dall'organismo (agenti chelanti, come deferoxamina, deferiprone e/o deferasirox) per almeno 7 giorni prima di ricevere il medicinale per il condizionamento. Il medico la informerà se e quando lei può iniziare ad assumere questi medicinali dopo il trattamento con Casgevy.

Non prenda altri medicinali per l'anemia falciforme (ad esempio, idrossiurea/idrossicarbamide, crizanlizumab o voxelotor) per almeno 8 settimane prima di ricevere i medicinali per la mobilizzazione e il condizionamento. Il medico la informerà se e quando lei deve iniziare ad assumere questi medicinali dopo il trattamento con Casgevy.

I vaccini chiamati "vaccini vivi" non devono essere somministrati per 6 settimane prima del medicinale di condizionamento utilizzato per la preparazione al trattamento con Casgevy, né dopo il trattamento mentre il suo sistema immunitario (le difese dell'organismo) è in fase di recupero. Consulti il medico se deve sottoporsi a vaccinazioni.

Gravidanza

Questo trattamento non deve essere somministrato durante la gravidanza a causa dei possibili effetti del medicinale per il condizionamento. Gli effetti di Casgevy nelle donne in gravidanza non sono noti. Consulti il medico riguardo alla gravidanza dopo avere ricevuto Casgevy.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza dopo il trattamento con Casgevy, **si rivolga immediatamente al medico.**

Se è una donna in età fertile, **sarà sottoposta a un test di gravidanza** prima di iniziare i medicinali per la mobilitazione e il condizionamento, per escludere un'eventuale gravidanza.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Se è una donna in età fertile o un uomo in grado di concepire, **deve usare un metodo contraccettivo efficace** dall'inizio del trattamento di mobilitazione e **per almeno 6 mesi** dopo avere ricevuto Casgevy. Consulti il medico riguardo ai metodi contraccettivi appropriati.

Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il condizionamento a causa dei possibili effetti del medicinale per il condizionamento. Non è noto se i componenti di Casgevy possano passare nel latte materno. Il medico discuterà con lei il beneficio dell'allattamento per il suo bambino rispetto ai potenziali rischi del trattamento.

Fertilità negli uomini e nelle donne

È possibile che lei non possa iniziare una gravidanza o concepire un figlio dopo avere ricevuto il medicinale per il condizionamento. **Deve discutere le opzioni disponibili con il medico prima del trattamento.** Queste possono comprendere la conservazione del materiale riproduttivo (ad esempio, ovuli, sperma) da utilizzare in un momento successivo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il medicinale per la mobilitazione e i medicinali per il condizionamento usati prima del trattamento con Casgevy possono causare capogiro e stanchezza. Se avverte capogiro, stanchezza o malessere, non guidi veicoli, non utilizzi macchinari e non svolga attività che richiedono attenzione.

Casgevy contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene circa 5,3-70 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 0,3-4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Il numero totale di flaconcini che costituiscono una dose varia a seconda del paziente.

Questo medicinale contiene circa 50 mg di DMSO per mL. Vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni".

3. Come viene prodotto e somministrato Casgevy

Casgevy è somministrato una sola volta.

Casgevy può essere somministrato solo in un centro di trattamento autorizzato (ospedale specializzato) da medici esperti nel trapianto di cellule staminali e nel trattamento di pazienti con patologie ematologiche, come la talassemia trasfusione-dipendente e l'anemia falciforme.

FASE 1: prima del trattamento con Casgevy, il medico le somministrerà un **medicinale per la mobilitazione**. Questo medicinale trasporta le cellule staminali del sangue dal midollo osseo nella circolazione sanguigna. Le cellule vengono poi raccolte in una macchina che separa le diverse cellule del sangue (questa procedura si chiama *afèresi*). L'intera fase può svolgersi più di una volta. Ciascuna fase di raccolta richiede circa una settimana.

Inoltre, vengono raccolte anche le “**cellule di salvataggio**”, che sono conservate presso l’ospedale. Si tratta delle stesse cellule staminali prelevate dal suo sangue che vengono conservate senza essere trattate, nel caso in cui vi sia un problema nella procedura. Vedere sopra il paragrafo 2 “*Se il trattamento con Casgevy non può essere completato o fallisce*”.

FASE 2: le cellule staminali del sangue saranno inviate al sito di produzione e **utilizzate per produrre Casgevy**. Possono essere necessari fino a 6 mesi dal momento della raccolta delle cellule per produrre e testare Casgevy, prima che il medicinale venga rispedito al suo medico.

FASE 3: poco prima del trapianto delle cellule staminali, il medico le somministrerà un **medicinale per il condizionamento** in ospedale. Questa fase richiederà da 2 a 6 giorni circa e la preparerà per il trattamento, rimuovendo le cellule dal midollo osseo affinché possano essere sostituite dalle cellule modificate contenute in Casgevy. Dopo la somministrazione di questo medicinale, il numero di cellule del sangue scenderà a livelli molto bassi (vedere paragrafo 4). A questo punto, lei resterà in ospedale fino a dopo l’infusione di Casgevy.

FASE 4: uno o più flaconcini di Casgevy le saranno somministrati come iniezione in una vena mediante un catetere venoso centrale. I cateteri venosi centrali sono tubicini sottili flessibili, che vengono inseriti dal medico in una grande vena per accedere alla circolazione sanguigna. I rischi associati ai cateteri sono infezioni e formazione di coaguli di sangue. Il medico e gli infermieri la terranno sotto osservazione per rilevare eventuali complicazioni dovute al catetere venoso centrale. Possono essere necessarie alcune ore per somministrare tutte le iniezioni. Dopo avere ricevuto Casgevy, resterà in ospedale in modo che l’equipe sanitaria possa monitorare da vicino il suo recupero. Questo potrà richiedere circa 2 mesi, ma i tempi possono variare. Il medico deciderà quando lei potrà tornare a casa.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Si rivolga al medico o all’infermiere per i possibili effetti indesiderati.

Alcuni effetti indesiderati sono correlati al medicinale per la mobilizzazione e al medicinale per il condizionamento. Deve leggere i fogli illustrativi anche di qui medicinali.

I seguenti effetti indesiderati gravi possono verificarsi entro i primi giorni o le prime settimane dopo il trattamento, ma anche molto tempo dopo.

- Dolore nella parte superiore destra dell’addome, sotto le costole, ingiallimento degli occhi o della pelle, rapido aumento di peso, gonfiore delle braccia, delle gambe e dell’addome e difficoltà a respirare.

Questi possono essere segni di una grave malattia del fegato, chiamata malattia veno-occlusiva.

- Forte mal di testa, comparsa anomala di lividi, sanguinamento prolungato, o sanguinamento in assenza di lesioni, ad esempio sanguinamento dal naso, sanguinamento dalle gengive, presenza di sangue nelle urine, nelle feci o nel vomito, o tosse con sangue.

Questi possono essere segni di trombocitopenia, bassi livelli di piastrine, che può ridurre la capacità di coagulazione del sangue e può provocare sanguinamento.

- Febbre, brividi o infezioni.

Questi possono essere segni di neutropenia, bassi livelli di globuli bianchi chiamati neutrofili che combattono le infezioni.

Informi immediatamente il medico se si manifesta uno degli effetti indesiderati sopra elencati.

Altri effetti indesiderati che si verificano con il medicinale per la mobilizzazione e la raccolta di cellule

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- nausea
- vomito
- mal di testa
- mal di pancia
- dolore ai muscoli o alle ossa

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- malattia polmonare, con sintomi di dolore al torace improvviso, febbre, respirazione difficoltosa e segni di accumulo di liquido nei polmoni rilevati alla radiografia toracica, che si verifica nell'anemia falciforme (sindrome toracica acuta)
- crisi falciforme dolorosa (anemia falciforme con crisi)
- febbre
- livelli elevati di globuli bianchi (leucocitosi)
- diarrea
- dolore alla bocca e alla gola
- intorpidimento nella bocca
- dolore alle articolazioni
- dolore generale
- sensazione di stanchezza
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)
- bassi livelli di magnesio nel sangue (ipomagnesiemia)
- alti livelli di fosfato nel sangue (iperfosfatemia)

Altri effetti indesiderati che si verificano con il medicinale di condizionamento

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- febbre in presenza di bassi livelli di neutrofili (un tipo di globuli bianchi) (neutropenia febbrile)
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi (linfopenia)
- bassi livelli di globuli bianchi (leucopenia)
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)
- alti livelli di fosfato nel sangue (iperfosfatemia)
- bassi livelli di magnesio nel sangue (ipomagnesiemia)
- bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia)
- ritenzione di liquidi
- mal di testa
- febbre
- sensazione di stanchezza
- sanguinamento dal naso
- nausea
- vomito
- mal di pancia
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- stitichezza
- diarrea
- dolore alla bocca e alla gola
- infiammazione delle mucose, ad esempio, gengive (mucosite)
- appetito ridotto
- perdita di peso

- dolore ai muscoli o alle ossa
- pelle secca
- desquamazione della pelle
- alterazione del colore della pelle e delle unghie
- minuscole macchie di sangue sotto la pelle
- eruzione cutanea
- perdita di capelli (alopecia)
- alti livelli di bilirubina nel sangue, un prodotto della degradazione dei globuli rossi, nel sangue, che possono causare ingiallimento della pelle e degli occhi (iperbilirubinemia)
- aumento dei livelli di un enzima del fegato (alanina aminotransferasi) nel sangue

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- sintomi simili a un'infezione polmonare, come febbre, brividi, tosse e problemi di respirazione, che si verificano senza segni di infezione al polmone (sindrome della polmonite idiopatica)
- incapacità dei polmoni di apportare ossigeno al sangue (insufficienza respiratoria)
- respirazione difficoltosa
- infezione nel sangue (sepsi)
- infezione nel sangue causata dai batteri *Klebsiella* (sepsi da *Klebsiella*)
- infezioni del polmone (infezione polmonare)
- infezione della bocca causata da un fungo (candidiasi orale)
- infezione dei follicoli piliferi (follicolite)
- aumento del battito cardiaco (tachicardia)
- aumento dei livelli di enzimi del fegato (aspartato aminotransferasi, gamma-glutamilttransferasi) nel sangue
- bassa pressione sanguigna (ipotensione)
- bassi livelli di ossigeno nel sangue (ipossia)
- ingrossamento del fegato
- ingrossamento della milza
- danno di un nervo nelle braccia e/o nelle gambe che causa dolore o intorpidimento, bruciore e formicolio (neuropatia periferica)
- problemi ai nervi che causano dolore o intorpidimento, bruciore e sensazione di formicolio (neuropatia sensitiva periferica)
- dolore nervoso
- problemi con il senso del gusto
- vista offuscata
- occhi secchi
- vampate di calore
- tosse
- indigestione
- malattia in cui l'acido gastrico risale dallo stomaco e penetra nell'esofago (malattia da reflusso gastroesofageo)
- sanguinamento delle gengive
- mal di gola
- difficoltà a deglutire
- infiammazione dell'intestino crasso, che causa dolore e diarrea (colite)
- infiammazione dell'esofago (esofagite)
- presenza di sangue nel vomito
- sanguinamento rettale
- infiammazione dello stomaco e dell'intestino
- ulcere alla bocca
- dolore generale
- dolore nell'urinare
- presenza di sangue nelle urine

- mestruazioni saltate
- sanguinamento tra i cicli mestruali
- mestruazioni irregolari
- dolore alla vulva e alla vagina
- menopausa precoce
- aumento di peso
- lividi
- sensazione di prurito
- arrossamento della pelle
- tagli o graffi sulla pelle
- bassi livelli di tutti i tipi di cellule del sangue (pancitopenia)
- bassi livelli di reticolociti, un tipo di globuli rossi immaturi (reticolocitopenia)
- sanguinamento in un'area del cervello coinvolta nell'equilibrio e della coordinazione (emorragia cerebellare)
- accumulo anomalo del liquido che circonda il cervello e il midollo spinale (idrocefalo)
- bassi livelli di albumina, una proteina del sangue (ipoalbuminemia)
- bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia)
- dolore alle articolazioni
- prolungamento del tempo di coagulazione del sangue
- livello più elevato di un indicatore di infiammazione (proteina C-reattiva)
- prolungamento del tempo necessario perché le cellule trapiantate inizino a crescere e a produrre cellule del sangue normali (attecchimento ritardato)

Altri effetti indesiderati che si verificano con Casgev

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- disturbo del sistema immunitario (linfocitopenia emofagocitica) in cui alcuni tipi di globuli bianchi (istiociti e linfociti) si accumulano negli organi, causando un eccesso di infiammazione e distruzione dei tessuti. I sintomi possono comprendere febbre non dovuta a infezione e che non risponde agli antibiotici, ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, problemi di respirazione, facile comparsa di lividi, pressione sanguigna bassa, anomalie renali e problemi al cuore
- respirazione difficoltosa, che potrebbe richiedere ossigeno per aiutarla a respirare, a volte accompagnata da dolore al torace, febbre, brividi o tosse (sindrome da distress respiratorio acuto)
- sintomi simili a un'infezione polmonare, come febbre, brividi, tosse e problemi di respirazione, che si verifica senza segni di infezione nel polmone (sindrome della polmonite idiopatica)
- aumento del battito cardiaco (tachicardia)
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- bassi livelli di globuli bianchi (leucopenia)
- bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia)
- mal di testa
- sensazione simile a intorpidimento, formicolio, pizzicore (parestesia)
- sanguinamento dal naso
- eruzione cutanea
- minuscole macchie di sangue sotto la pelle
- febbre
- brividi
- prolungamento del tempo necessario perché le cellule trapiantate inizino a crescere e a produrre cellule del sangue normali (attecchimento ritardato)
- eventi quali brividi e aumento del battito cardiaco al momento della somministrazione di Casgev (reazioni correlate a infusione)

Informi il medico o l'infermiere se si manifesta uno di questi effetti indesiderati. **Informi immediatamente il medico o l'infermiere** se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati peggiora.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Casgevy

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici e agli infermieri.

Questo medicinale le sarà somministrato da un medico o un infermiere qualificato, che è responsabile della corretta conservazione del medicinale, prima e dopo l'uso, e del suo corretto smaltimento.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e su ciascun flaconcino.

Conservare congelato, a una temperatura pari o inferiore a -135 °C per un periodo massimo di due anni. Conservare il(i) flaconcino(i) nella confezione fino al momento dello scongelamento. Scongela un flaconcino alla volta. Non scongelare fino al momento dell'infusione. Non ricongelare dopo lo scongelamento. Dopo lo scongelamento, conservare a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) e infondere entro 20 minuti.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Casgevy

- Il principio attivo è exagamglogene autotemcel. Ogni mL di Casgevy contiene $4-13 \times 10^6$ cellule CD34⁺ (cellule staminali del sangue).
- Gli altri componenti sono una soluzione utilizzata per conservare le cellule congelate, che contiene sodio, dimetilsolfossido (DMSO) e destrano 40. Vedere paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di ricevere Casgevy".

Descrizione dell'aspetto di Casgevy e contenuto della confezione

Casgevy è una dispersione per infusione semi-trasparente. Casgevy è fornito in flaconcini contenenti da 1,5 a 20 mL. Uno o più flaconcini sono confezionati in una scatola di cartone. Una confezione può contenere fino a 9 flaconcini. Il numero di flaconcini è specifico per la dose di ciascun paziente. La sua dose può essere costituita da più flaconcini e confezioni.

Il suo nome e la sua data di nascita, oltre alle informazioni codificate che la identificano come destinatario previsto, sono stampati su ciascuna confezione e su ciascun flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τελ/Τlf/Simi/Τηλ/Ρuh:
+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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Riservato agli operatori sanitari

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Casgevy è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non campionare, alterare o irradiare il medicinale. L'irradiazione può determinare l'inattivazione del prodotto.

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Casgevy devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Ricezione e conservazione di Casgevy

- Casgevy è spedito al centro di trattamento in un criocontenitore.
- Confermare i dati identificativi del paziente presenti sull'etichetta o sulle etichette del medicinale e sul foglio informativo del lotto (LIS).
- Conservare in vapori di azoto liquido a ≤ -135 °C fino al momento dello scongelamento e della somministrazione.

Preparazione prima della somministrazione

- Coordinare la tempistica di scongelamento e infusione di Casgevy. Confermare anticipatamente l'ora di infusione e regolare l'ora di inizio dello scongelamento in modo tale che Casgevy sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto, poiché Casgevy deve essere somministrato entro 20 minuti dallo scongelamento del flaconcino. Scongellare e somministrare un flaconcino alla volta.
- Prima dello scongelamento, confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni sul paziente riportate sul(i) flaconcino(i) di Casgevy. Non scongelare i flaconcini di Casgevy se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente a cui il medicinale è destinato.
- Una dose di Casgevy può essere contenuta in uno o più flaconcini specifici per il paziente crioconservati. Rendicontare tutti i flaconcini e confermare che ogni flaconcino rientri nella data di scadenza mediante il foglio informativo del lotto (LIS) che accompagna il medicinale.
- Dotarsi dei materiali necessari per lo scongelamento e il prelievo del medicinale dal(i) flaconcino(i). Ad eccezione del bagno termostatico, questi materiali sono monouso. Dotarsi di materiali sufficienti per somministrare ciascun flaconcino:
 - bagno termostatico
 - tamponi imbevuti di alcol
 - adattatore per flaconcino (per consentire l'estrazione senza ago)
 - filtro in acciaio inox da 18 micron
 - siringa luer-lock da 30 mL
 - soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (sono necessari da 5 a 10 mL per ogni flaconcino)
 - siringa luer-lock da 10 mL per il lavaggio con soluzione di sodio cloruro

Scongellamento dei flaconcini di Casgevy

- Se la dose è costituita da più flaconcini, scongelare e somministrare un flaconcino alla volta. Durante lo scongelamento di un flaconcino, i restanti flaconcini devono rimanere nel criocontenitore a ≤ -135 °C.

- Scongellare ogni flaconcino a 37 °C utilizzando un bagno termostatico. Verificare che la temperatura del bagno termostatico non superi i 40 °C.
- Scongellare ogni flaconcino tenendolo per il collo, agitando delicatamente in senso orario e antiorario. La procedura può richiedere tra 10 e 15 minuti. Non lasciare il flaconcino incustodito durante lo scongelamento.
- Lo scongelamento è completo quando nel flaconcino non sono più visibili cristalli di ghiaccio.
- Rimuovere immediatamente il flaconcino dal bagno termostatico una volta scongelato.
- Il medicinale scongelato deve avere l'aspetto di una dispersione di cellule traslucida, priva di particelle estranee.
- Infondere entro 20 minuti dallo scongelamento.
- Il medicinale scongelato non deve essere ricongelato.

Somministrazione di Casgevy

Casgevy è solo per uso autologo. L'identità del paziente deve corrispondere ai dati identificativi del paziente presenti sul(i) flaconcino(i) di Casgevy. Non infondere Casgevy se le informazioni sull'etichetta specifica per il paziente non corrispondono al paziente a cui il medicinale è destinato.

La dose di un paziente può essere costituita da più flaconcini. Tutti i flaconcini devono essere somministrati. Deve essere infuso l'intero volume di ogni flaconcino fornito. Se è fornito più di un flaconcino, **somministrare ogni flaconcino completamente prima di procedere allo scongelamento e all'infusione di quello successivo.**

1. Applicazione dell'adattatore del flaconcino e del filtro

- Rimuovere la linguetta a strappo dalla capsula di chiusura del flaconcino; pulire il setto con un tampone imbevuto di alcol.
- Rimuovere il cappuccio sul perforatore dell'adattatore.
- Con il pollice e l'indice di entrambe le mani, spingere l'adattatore nel setto del flaconcino, esercitando pari pressione fino a udire un singolo schiocco.
- Tirare l'adattatore verso l'alto fino a quando non si avverte che si blocca.
- Applicare il filtro all'adattatore del flaconcino.

2. Prelievo di Casgevy dal flaconcino

- Collegare una siringa vuota da 30 mL al filtro.
- Prelevare l'intero volume di medicinale dal flaconcino.
- Rimuovere la siringa contenente il medicinale dal filtro e metterla da parte.
- Aspirare 5-10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) nella siringa vuota da 10 mL.
- Collegare la siringa contenente la soluzione di sodio cloruro al filtro.
- Iniettare la soluzione di sodio cloruro e rimuovere la siringa vuota dal filtro. Eliminare la siringa vuota.
- Collegare la siringa contenente il medicinale al filtro.
- Prelevare il contenuto del flaconcino nella siringa contenente il medicinale, quindi rimuovere la siringa dal filtro.
- L'etichetta identificativa del medicinale/paziente opzionale può essere staccata dal foglio informativo del lotto (LIS) e applicata sulla siringa.

3. Somministrazione di Casgevy tramite un catetere venoso centrale

- Casgevy deve essere somministrato entro 20 minuti dallo scongelamento.
- Eseguire la conferma e la verifica dell'identità del paziente da parte di due persone al letto del paziente prima dell'infusione di ogni flaconcino.
- Casgevy è somministrato come bolo endovenoso.

- Il volume totale di Casgevy somministrato entro un'ora non deve superare 2,6 mL/kg.
- Non utilizzare un filtro in linea per l'infusione di Casgevy.
- Dopo la somministrazione di ogni flaconcino di Casgevy, lavare il catetere primario con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Ripetere i passaggi sopra elencati per ogni flaconcino restante.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Casgevy devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Casgevy (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.