

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Casgevy 4 - 13×10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Casgevy (eksagamglogeno autotemcelis) yra genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta ląstelių frakcija, kurios sudėtyje yra kraujodaros kamieninių ir pirmtakų ląstelių (HKPL), *ex vivo* redaguotų naudojant CRISPR/Cas9 *BCL11A* geno specifinio eritroidų stipriklio srityje.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Casgevy flakone yra eksagamglogeno autotemcelio, kuriame yra nuo serijos priklausanti genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos koncentracija. Vaistinis preparatas yra supakuotas į vieną arba kelis flakonus infuzinės dispersijos pavidalu, kuriuose iš viso yra $4-13 \times 10^6$ ląstelių/ml gyvybingomis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos, suspenduotos kriogeninio konservavimo tirpale.

Kiekviename flakone yra 1,5-20 ml infuzinės dispersijos.

Kiekybinė informacija apie vaistinį preparatą, įskaitant flakonų (žr. 6 skyrių), kurių turinį reikia suleisti, skaičių, pateikiama partijos informaciniame lape (angl. *Lot information sheet, LIS*), esančiame transportavimo kriogeninio indo dangtyje.

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 50 mg dimetilsulfoksido (DMSO).

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 3,5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Skaidri ląstelių infuzinė dispersija, kurioje nėra pašalinių dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

β-talasemija

Casgevy skirtas nuo transfuzijos priklausomai β-talasemijai (nTPT) gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra tinkama kraujodaros kamieninių ląstelių (KKL) transplantacija ir nėra žmogaus leukocitų antigeną (ŽLA) atitinkančio giminingo KKL donoro.

Pjautuvinė anemija

Casgevy skirtas sunkiai pjautuvinei anemijai (PA) gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, kuriems pasireiškia pasikartojančios vazookliuzinės krizės (VOK), kuriems yra tinkama kraujodaros kamieninių ląstelių (KKL) transplantacija ir nėra žmogaus leukocitų antigeną (ŽLA) atitinkančio giminingo KKL donoro.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Casgevy būtina vartoti specializuotame gydymo centre. Šį vaistinį preparatą turi skirti gydytojas, turintis KKL transplantacijos bei β-hemoglobopatija sergančių pacientų gydymo patirties ir mokantis jį suleisti pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, bei kontroliuoti jų būklę.

Prieš pradėdami mobilizaciją, aferezę ir mieloabliacinį kondicionavimą, patvirtinkite, kad kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija yra tinkama pacientui.

Dozavimas

Casgevy skirtas autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos dozės, kurioje yra gyvybingų CD34⁺ ląstelių infuzinė dispersija, esanti viename ar keliuose flakonuose.

Mažiausia rekomenduojama Casgevy dozė yra 3×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg kūno svorio.

Papildomos informacijos, susijusios su vaistinio preparato dozavimu, žr. kartu pateiktame partijos informaciniame lape (angl. *Lot information sheet, LIS*).

Mobilizacija ir aferezė

Pacientams reikia atlikti CD34⁺ HKPL mobilizaciją ir po to aferezę, kad būtų išskirtos CD34⁺ ląstelės vaistinio preparato gamybai.

Kiekvieno mobilizacijos ir aferezės ciklo metu surinkite kiek galima daugiau CD34⁺ ląstelių vaistiniam preparatui gaminti. Jei kliniškai toleruojama, vaistiniam preparatui gaminti rinkite ląsteles dvi dienas iš eilės vieno ciklo metu. Rekomenduojama surinkti iš viso bent 20×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg tikslinį kiekį vaistiniam preparatui gaminti. Surinktas ląsteles reikia išsiųsti vaistiniam preparatui gaminti, net jei nepavyksta surinkti viso tikslinio kiekio. Taip pat reikia surinkti bent 2×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg atsarginių nemodifikuotų pagalbinių ląstelių. Jei reikia, trečiąją ląstelių rinkimo dieną galima išnaudoti atsarginėms pagalbinėms ląstelėms gauti.

Jeigu pagaminus pradinį vaistinį preparatą nepasiekama mažiausia Casgevy dozė, pacientui turės būti atliekami papildomi mobilizacijos ir aferezės ciklai, kad būtų surinkta daugiau ląstelių papildomam vaistinio preparato kiekiui pagaminti. Kiekvieną mobilizacijos ir aferezės ciklą turi skirti bent 14 dienų.

Atsarginis $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ nemodifikuotų pagalbinių ląstelių/kg rinkinys turi būti surinktas iš paciento ir kriogeniškai konservuotas, prieš atliekant mieloabliacinį kondicionavimą ir Casgevy infuziją.

Nemodifikuotos ląstelės gali būti reikalingos skubiam gydymui esant bet kuriai iš šių sąlygų: Casgevy kokybė neatitinka nustatytų reikalavimų pradėjus mieloabliacinį kondicionavimą, bet dar ne pradėjus Casgevy infuzijos; neutrofilai neprigija arba prigijimas pablogėja po Casgevy infuzijos.

Klinikinio tyrimo metu taikytas mobilizacijos režimas aprašytas 5.1 skyriuje. Prieš pradėdami gydymą Casgevy, žr. mobilizacijos vaistinio (-ių) preparato (-ų) charakteristikų santraukoje pateikiamą informaciją.

β -talasemija

Prieš aferezės procedūrą rekomenduojama pacientams atlikti raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) transfuziją (-as), siekiant išlaikyti ≥ 11 g/dl bendro hemoglobino (Hb) koncentraciją.

Pjautuvinė anemija

Prieš aferezės procedūrą rekomenduojama pacientams atlikti eritrocitaferęzė arba paprastą (-as) eritrocitų transfuziją (-as), siekiant išlaikyti hemoglobino S (HbS) koncentraciją, sudarančią < 30 % bendros Hb koncentracijos, ir išlaikyti ≤ 11 g/dl bendrą Hb koncentraciją.

Likus 8 savaitėms iki planuojamos mobilizacijos ir kondicionavimo pradžios, reikia nutraukti ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų (pvz., hidroksiurės / hidroksikarbamido, krizanlizumabo, vokselotoro) skyrimą.

Mobilizacijai negalima skirti granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriaus (G-KSF) pjautuvine anemija sergantiems pacientams.

Paruošiamasis gydymas (kondicionavimas)

Prieš Casgevy infuziją reikia atlikti visą mieloabliacinį kondicionavimą. Negalima pradėti kondicionavimo, kol iš specializuoto gydymo centro nėra gautas visas Casgevy dozė sudarančių flakonų rinkinys ir nėra patvirtinta, kad yra atsarginis nemodifikuotų CD34⁺ ląstelių rinkinys. Klinikinio tyrimo metu taikytas kondicionavimo režimas aprašytas 5.1 skyriuje. Prieš pradėdami gydymą, žr. mieloabliacinio kondicionavimo vaistinio (-ių) preparato (-ų) charakteristikų santraukoje pateikiamą informaciją.

β -talasemija

60 dienų iki mieloabliacinio kondicionavimo rekomenduojama pacientams išlaikyti ≥ 11 g/dl bendrą Hb koncentraciją.

Pjautuvinė anemija

Bent 8 savaites iki mieloabliacinio kondicionavimo pradžios rekomenduojama pacientams atlikti eritrocitaferęzė arba paprastą (-as) eritrocitų transfuziją (-as), siekiant išlaikyti HbS koncentraciją, sudarančią < 30 % bendros Hb koncentracijos, ir išlaikyti ≤ 11 g/dl bendrą Hb koncentraciją. Pradėdami eritrocitaferęzės arba paprastas transfuzijas, nutraukite ligos eigą modifikuojančių vaistinių preparatų (pvz., hidroksiurės / hidroksikarbamido, krizanlizumabo, vokselotoro) skyrimą.

Likus bent 7 dienoms iki mieloabliacinio kondicionavimo, reikia sustabdyti gydymą geležies chelatais.

Taip pat apsvarstyti galimybę skirti traukulių profilaktiką. Žr. skiriamo mieloabliacinio kondicionavimo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateikiamą informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką.

Reikia apsvarstyti galimybę taikyti kepenų venų okliuzinės ligos (KVOL) / sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromo profilaktiką, laikantis institucijos reikalavimų.

Prieš pradėdami mieloabliacinio kondicionavimo režimą, patvirtinkite, kad yra visas Casgevy dozę sudarančių flakonų rinkinys ir nemodifikuotos pagalbinės ląstelės. Žr. prie vaistinio preparato siuntos pridedamame partijos informaciniame lape (LIS) nurodytą flakonų skaičių ir bendrą Casgevy dozę.

Premedikacija

Kad sumažėtų reakcijos į infuziją galimybė, rekomenduojama prieš Casgevy infuziją skirti premedikaciją paracetamoliu ir difenhidraminu ar lygiavertiais vaistiniais preparatais, laikantis institucijos reikalavimų.

Ypatingos populiacijos

35 metų ir vyresni pacientai

Casgevy vartojimas > 35 metų pacientams neištirtas. Casgevy saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai neištirti. Gydomo nauda konkrečiam pacientui turi būti vertinama atsižvelgiant į riziką, susijusią su KKL transplantacija.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Casgevy vartojimas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, apibrėžiamas kaip $< 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis, neištirtas. Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Casgevy vartojimas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas. Dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Casgevy saugumas ir veiksmingumas < 12 metų pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kurių serologinio imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) arba hepatito C viruso (HCV) tyrimo rezultatas yra teigiamas

Casgevy vartojimas pacientams, kuriems diagnozuotas ŽIV-1, ŽIV-2, HBV arba HCV, neištirtas. Prieš imant ląsteles gamybai, reikia atlikti ŽIV-1, ŽIV-2, HBV ir HCV bei kitų infekcijos sukėlėjų tyrimus, laikantis vietinių reikalavimų. Casgevy negalima skirti pacientams, kuriems diagnozuotas aktyvus ŽIV-1, ŽIV-2, HBV arba HCV.

Pacientai, kuriems anksčiau atlikta KKL transplantacija

Casgevy vartojimas pacientams, kuriems anksčiau atlikta alogeninė arba autologinė KKL transplantacija, neištirtas. Todėl gydymas Casgevy šioms pacientams nerekomenduojamas.

Vartojimo metodas

Casgevy skirtas tik leisti į veną.

Užbaigus mieloabliacinio kondicionavimo režimą, iki Casgevy infuzijos turi praeiti bent 48 valandos. Casgevy reikia suleisti per nuo ne mažiau kaip 48 valandų iki ne daugiau kaip 7 dienas po paskutinės mieloabliacinio kondicionavimo dozės.

Prieš atšildant ir suleidžiant būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Casgevy flakono (-ų) ir lydimuosius dokumentus. Taip pat reikia patvirtinti bendrą flakonų skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją partijos informaciniame lape (LIS) (žr. 4.4 skyrių).

Casgevy skiriamas intraveniniu boliusu per centrinę venos kateterį. Casgevy infuziją reikia atlikti kiek galima greičiau, per 20 minučių nuo atšildymo. Jeigu pateikiamas ne vienas flakonas, **reikia suleisti visų flakonų turinį**. Reikia infuzuoti visą kiekvieno flakono turinį.

Išsamios Casgevy ruošimo, vartojimo instrukcijos, bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

Suleidus Casgevy

Po Casgevy infuzijos reikia laikytis standartinių pacientų stebėjimo ir gydymo po KKL transplantacijos procedūrų, įskaitant bendros kraujo analizės ir kraujo perpylimo poreikio stebėseną.

Visus kraujo produktus, kurių reikės per pirmus 3 mėnesius po Casgevy infuzijos, reikia apšvitinti.

Po Casgevy infuzijos gali reikėti vėl skirti geležies chelatus. Reikia vengti skirti nemielosupresinius geležies chelatorius bent 3 mėnesius ir skirti mielosupresinius geležies chelatorius bent 6 mėnesius po Casgevy infuzijos. Jei reikia, vietoj geležies chelatinimo galima skirti flebotomiją (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Reikia atsižvelgti į mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistinių preparatų kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Reikia atsižvelgti į mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistiniams preparatams taikomus įspėjimus ir atsargumo priemones.

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Casgevy skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Casgevy negalima skirti, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir partijos informaciniame lape (LIS) esantys duomenys neatitinka paciento tapatybės.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Nors Casgevy tiriamas dėl sterilumo, mikoplazmų ir endotoksinų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Casgevy infuzuojantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant Casgevy, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sukeltas Cas9. Dėl Casgevy sudėtyje esančio dimetilsulfoksido (DMSO) arba dekstrano 40 gali pasireikšti sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją. Infuzijos metu ir po infuzijos pacientus reikia atidžiai stebėti. Reikia stebėti pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius (kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį ir prisotinimą deguonimi) ir ar neatsiranda simptomų prieš pradedant infuziją ir

maždaug kas 30 minučių nuo pirmojo Casgevy flakono turinio infuzijos iki kol praeis 2 valandos po paskutinio Casgevy flakono turinio infuzijos.

Galimas neutrofilų neprigijimas

Neutrofilų neprigijimas yra galima kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos rizika, jis apibrėžiamas kaip neutrofilų neprigijimas po Casgevy infuzijos ir būtinybė naudoti nemodifikuotas pagalbines CD34⁺ ląsteles. Reikia stebėti pacientų absoliutų neutrofilų skaičių (ANS) ir infekcijas bei taikyti gydymą, laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Neutrofilų neprigijimo atveju pacientams reikia infuzuoti pagalbines CD34⁺ ląsteles (žr. 4.8 skyrių).

Uždelstas trombocitų prigijimas

Gydant Casgevy, nustatyta ilgesnė trombocitų prigijimo laiko mediana, palyginti su alogenine KKL transplantacija. Kol prigyja trombocitai, yra didesnė kraujavimo rizika.

Reikia stebėti, ar pacientams nėra kraujavimo, laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Kol trombocitai prigis ir atsikurs, reikia dažnai tikrinti trombocitų skaičių. Pasireiškus simptomams, kurie gali rodyti kraujavimą, reikia nedelsiant įvertinti poreikį atlikti bendrą kraujo tyrimą ir kitus atitinkamus tyrimus (žr. 4.8 skyrių).

Nepakankamos mobilizacijos / aferezės rizika PA sergantiems pacientams

PA sergantiems pacientams gali reikėti daugiau mobilizacijos ir aferezės ciklų, palyginti su nTPT sergančiais pacientais, jiems yra didesnė pakankamos mobilizacijos / aferezės nesėkmės rizika. Daugiau apie rekomenduojamą bendrą CD34⁺ tikslinį ląstelių kiekį žr. 4.2 skyriuje. Daugiau apie vidutinę mobilizacijos ir aferezės ciklų skaičių ir bendrą gydymo nutraukimo dažnį žr. 5.1 skyriuje.

Su genų redagavimu susijusi onkogeneizė

Casgevy klinikinių tyrimų metu mielodisplazijos, leukemijos arba limfomos atvejų nenustatyta. Yra teorinė su genų redagavimu susijusios onkogeneizės rizika. Po gydymo Casgevy 15 metų pacientus reikia bent kasmet stebėti (įskaitant bendrą kraujo tyrimą). Jeigu aptinkama mielodisplazija, leukemija arba limfoma, reikia kreiptis į vietinį registruotojo atstovą, kad būtų nustatyti analizei tinkami mėginiai.

Negalima atmesti nenumatyto, ne taikinio redagavimo redaguotose paciento CD34⁺ ląstelėse rizikos. Paieška, apimanti žmogaus genomą, aptiko ne taikinio redagavimą vieno varianto vietoje. Šis variantas nustatytas 3,3 % (3 iš 91) analizuotų pacientų mėginių (redaguotų CD34⁺ ląstelių). Šiuo metu nustatyta ne taikinio vieta yra geno, kurio raiška nėra aptinkama hematopoetinėse ląstelėse, introne, todėl nepageidaujamas poveikis nėra tikėtinas (žr. 5.3 skyrių).

Imunogeniškumas

Casgevy klinikinių tyrimų metu su imunitetu susijusių reakcijų nenustatyta. Nežinoma, ar susidarę antikūnai prieš Cas9, įskaitant po neseniai buvusios *Streptococcus pyogenes* infekcijos, gali sukelti su imunitetu susijusias reakcijas ir (arba) ląstelių su likusiu Cas9 klirensą.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Casgevy gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donorais.

Ilgalaikis stebėjimas

Pacientus reikia kasmet stebėti (įskaitant bendrą kraujo tyrimą), laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Numatoma įtraukti pacientus į ilgalaikio stebėjimo programą, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Casgevy saugumą ir veiksmingumą.

Sudėtyje esantis natriis

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 5,3-70 mg natrio. Tai atitinka 0,3-4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Reikia atsižvelgti į mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką.

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Casgevy sąveika su kepenų citochromo P-450 fermentų šeima arba vaistinių preparatų nešikliais nėra tikėtina.

Likus bent 8 savaitėms iki mobilizacijos ir kondicionavimo pradžios, reikia nutraukti hidroksiurėjos / hidroksikarbamido vartojimą. Hidroksiurėjos / hidroksikarbamido vartojimo po Casgevy infuzijos patirties nėra.

Likus bent 8 savaitėms iki mobilizacijos ir kondicionavimo pradžios, nutraukite vokselotro ir krizanlizumabo skyrimą, nes jų sąveika su mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistiniais preparatais nežinoma.

Likus bent 7 dienoms iki mieloabliacinio kondicionavimo pradžios, dėl galimos sąveikos su kondicionavimo vaistiniu preparatu reikia nutraukti geležies chelatorių vartojimą. Kai kurie geležies chelatoriai yra mielosupresiniai. Venkite skirti nemielosupresinius geležies chelatorius bent 3 mėnesius ir skirti mielosupresinius geležies chelatorius bent 6 mėnesius po Casgevy infuzijos. Jei reikia, vietoj geležies chelatinimo galima skirti flebotomiją.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Casgevy metu arba po jo neiširtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites prieš pradėdant kondicionavimo režimus, gydymo Casgevy metu ir kol po gydymo normalizuosis kraujo rodikliai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir vyrų bei moterų kontracepcija

Prieš pradėdant kiekvieną mobilizacijos ciklą reikia patvirtinti, kad serumo testo nėštumui nustatyti rezultatas yra neigiamas ir prieš mieloabliacinį kondicionavimą reikia vėl tai patvirtinti. Nepakanka duomenų apie ekspoziciją, kad būtų galima pateikti tikslią rekomendaciją dėl kontracepcijos trukmės po gydymo Casgevy. Vaisingos moterys ir vyrai, galintys pradėti vaiką, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nuo mobilizacijos pradžios iki kol praeis bent 6 mėnesiai po mieloabliacinio kondicionavimo skyrimo. Taip pat žr. mieloabliacinio kondicionavimo vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateikiamą informaciją.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie eksagamglogeno autotemcelio vartojimą nėštumo metu nėra. Eksagamglogeno autotemcelio toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti, ar vartojant nėštumo metu jis gali pakenkti vaisiui, neatlikta. Nežinoma, ar

eksagamglogeno autotemcelis gali būti perduotas vaisiui. Dėl su mieloabliaciniu kondicionavimu susijusios rizikos Casgevy negalima vartoti nėštumo metu. Nėštumą po Casgevy infuzijos reikia aptarti su gydytoju (žr. pirmiau pateikiamus reikalavimus dėl kontracepcijos).

Žindymas

Nežinoma, ar eksagamglogeno autotemcelis išsiskiria į motinos pieną arba perduodamas žindomam kūdikiui. Duomenų nėra.

Žr. mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistinio (-ių) preparato (-ų) charakteristikų santraukoje pateikiamus reikalavimus dėl jų vartojimo žindymo laikotarpiu. Dėl galimos su mieloabliaciniu kondicionavimu susijusios rizikos kondicionavimo metu žindymą reikia nutraukti.

Sprendimą žindyti po gydymo Casgevy reikia aptarti su gydytoju, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui, palyginti su galimais nepageidaujamais Casgevy arba esamos motinos būklės sukeltais reiškiniais.

Vaisingumas

Duomenų apie eksagamglogeno autotemcelio poveikį žmonių vaisingumui nėra. Poveikis vyrų ir moterų vaisingumui tyrimais su gyvūnais neištirtas. Turima duomenų apie nevaisingumo riziką taikant mieloabliacinį kondicionavimą. Todėl, jei įmanoma, prieš gydymą rekomenduojama apsvarstyti vaisingumo išsaugojimo variantus, pvz., spermos arba kiaušialąsčių krioprezervaciją.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Casgevy gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Reikia atsižvelgti į mobilizacijos ir mieloabliacinio kondicionavimo vaistinių preparatų poveikį gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Casgevy saugumas buvo vertinamas atliekant du atvirojo tyrimo, vienos grupės tyrimus (tyrimą 111 ir tyrimą 121) bei vieną ilgalaikį tolesnio stebėjimo tyrimą (tyrimą 131), kurio metu 97 paaugliai ir suaugę pacientai, sergantys nTPT arba PA, buvo gydomi Casgevy.

Prieš gydymą Casgevy buvo taikoma periferinio kraujo mobilizacija granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (G-KSF) ir pleriksaforu nTPT sergantiems pacientams ir vien pleriksaforu PA sergantiems pacientams, po to taikant aferezę ir mieloabliacinį kondicionavimą busulfanu.

Saugumo duomenys paprastai atitiko tikėtinus mieloabliacinio kondicionavimo busulfanu bei KKL transplantacijos po mobilizacijos ir aferezės duomenis.

Tolesnio stebėjimo po Casgevy skyrimo mediana (min., maks.) buvo 22,8 (2,1; 51,1) mėnesio nTPT sergantiems pacientams (N = 54) ir 17,5 (1,2; 46,2) mėnesio PA sergantiems pacientams (N = 43).

Su Casgevy siejamos sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 2 (3,7 %) nTPT sergantiems pacientams: 1 (1,9 %) pacientui, kuriam nustatyta hemofagocitinė limfohistiocitozė, ūminis respiracinio distreso sindromas, idiopatinės pneumonijos sindromas ir galvos skausmas; 1 (1,9 %) pacientui, kuriam nustatytas uždelstas prigijimas ir trombocitopenija. Nė vienas PA sergančiam pacientui nenustatyta su Casgevy siejamų sunkių nepageidaujamų reakcijų.

1 (1,9 %) vienam nTPT sergančiam pacientui nustatyta gyvybei pavojinga sunki nepageidaujama smegenėlių hemoragijos reakcija, ji buvo siejama su mieloabliaciniu kondicionavimu busulfanu.

Vienas (2,3 %) PA sergantis pacientas mirė dėl COVID-19 infekcijos ir jos sukulto kvėpavimo nepakankamumo. Šis reiškinys nebuvo susijęs su Casgevy.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Casgevy klinikinių tyrimų metu 1, 2, 3 ir 4 lentelėse išvardytos nepageidaujamos reakcijos, siejamos su mobilizacija / afereze G-KSF ir pleriksaforu, mobilizacija / afereze vien pleriksaforu, mieloabliaciniu kondicionavimu busulfanu ir Casgevy vartojimu, pasireiškė atitinkamai nTPT ir PA sergantiems pacientams.

1 lentelė. nTPT ir PA sergantiems pacientams, kuriems skiriamas G-KSF ir pleriksaforas (N = 59) pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, siejamos su mobilizacija / afereze

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukocitozė, trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalemija
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Burnos ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, burnos hipostezija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas *	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Skausmas, karščiavimas

* Skeleto ir raumenų skausmas apėmė nugaros skausmą, kaulų skausmą, skeleto ir raumenų skausmą krūtinės srityje, karkso skausmą, ne širdies skausmą krūtinės srityje, galūnių skausmą.

2 lentelė. PA sergantiems pacientams, gydomiems pleriksaforu, pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos, siejamos su mobilizacija / afereze (N = 58)

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Pjautuvinė anemija su krize
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperfosfatemija, hipomagnezemia
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Ūminis krūtinės sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas *, pykinimas, vėmimas	Viduriavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas †	Artralgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Skausmas, nuovargis

* Pilvo skausmas apėmė viršutinės pilvo dalies skausmą.

† Skeleto ir raumenų skausmas apėmė nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės skausmą, karkso skausmą, ne širdies skausmą krūtinės srityje ir galūnių skausmą.

3 lentelė. nTPT ir PA sergantiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, siejamos su mieloabliaciniu kondicionavimu busulfanu (N = 97) *

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos		Pneumonija, sepsis, <i>Klebsiella</i> sukeltas sepsis, burnos kandidozė, folikulitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, febrilinė neutropenija, neutropenija, anemija, limfopenija †, leukopenija	Pancitopenija, retikulocitopenija, splenomegalija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas, hipokalemija, hiperfosfatemija, hipomagnezija, skysčių susilaikymas, hipofosfatemija	Hipoalbuminemija, hipokalcemija
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Smegenėlių hemoragija, hidrocefalija, periferinė sensorinė neuropatija, periferinė neuropatija, neuralgija, disgeuzija
Akių sutrikimai		Neryškus matymas, sausos akys
Širdies sutrikimai		Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies, burnos ir ryklės skausmas	Kvėpavimo nepakankamumas, idiopatinės pneumonijos sindromas, hipoksija, dusulys, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Mukozitas ‡, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas §, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, gastritas	Kolitas, dispepsija, dantenų kraujavimas, gastroezofaginio reflukso liga, hematemezė, ezofagitas, disfagija, virškinimo trakto uždegimas, hematochezija, burnos opos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų venų okliuzinė liga, hiperbilirubinemija, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, hepatomegalija, padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Pigmentacijos sutrikimas #, odos lupimasis, alopecija, petechija, sausa oda, išbėrimas **	Niežėjimas, eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto ir raumenų skausmas ††	Artralgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dizurija, hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Amenorėja, kraujavimas tarp menstruacijų, vulvovaginalinis skausmas, dismenorėja, nereguliarios menstruacijos, ankstyva menopauzė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, nuovargis	Skausmas
Tyrimai	Sumažėjęs svoris	Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija, padidėjęs svoris

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Uždelstas prigijimas, poodinė hematoma, odos abrazijsa, plėštinė odos žaizda

* Dažnis paremtas didžiausiu dažniu, nustatytu tyrimo 111 metu nTPT sergantiems pacientams arba tyrimo 121 metu PA sergantiems pacientams.

† Limfopenija apėmė sumažėjusį CD4 limfocitų skaičių ir sumažėjusį limfocitų skaičių.

‡ Mukozitas apėmė išangės uždegimą, gleivinės uždegimą, ryklės uždegimą ir stomatitą.

§ Pilvo skausmas apėmė pilvo diskomfortą, apatinės pilvo dalies skausmą, viršutinės pilvo dalies skausmą, pilvo jautrumą ir epigastriumo diskomfortą.

Pigmentacijos sutrikimas apėmė nagų pigmentaciją, odos hiperpigmentaciją ir odos hipopigmentaciją.

** Išbėrimas apėmė dermatitą, eriteminį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą ir papulinį išbėrimą.

†† Raumenų ir skeleto skausmas apėmė nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės skausmą ir galūnių skausmą.

4 lentelė. nTPT ir PA sergantiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, siejamos su Casgevy (N = 97) *

Organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija †, ‡	Trombocitopenija †, neutropenija †, anemija †, leukopenija †
Imuninės sistemos sutrikimai		Hemofagocitinė limfocitocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hipokalcemija †
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas †, parestzija
Širdies sutrikimai		Tachikardija †
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Ūminis respiracinio distreso sindromas, idiopatinės pneumonijos sindromas †, kraujavimas iš nosies †
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas †, §, petechija †
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Šaltkrėtis †, karščiavimas †
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Uždelstas prigijimas †, su infuzija susijusios reakcijos #

* Dažnis paremtas didžiausiu dažniu, nustatytu tyrimo 111 metu nTPT sergantiems pacientams arba tyrimo 121 metu PA sergantiems pacientams.

† Bent vienas reiškinys taip pat buvo siejamas su mieloabliaciniu kondicionavimu busulfanu.

‡ Limfopenija apėmė sumažėjusį CD4 limfocitų skaičių ir sumažėjusį limfocitų skaičių.

§ Išbėrimas apėmė dermatitą.

Su infuzija susijusios reakcijos apėmė šaltkrėtį, sinusinę tachikardiją ir tachikardiją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Trombocitų prigijimas

Trombocitų prigijimas buvo apibrėžiamas kaip 3 skirtingas dienas po Casgevy infuzijos 3 kartus iš eilės nustatytas $\geq 20 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius nTPT sergantiems pacientams ir 3 kartus iš eilės nustatytas $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius PA sergantiems pacientams, neskiriant trombocitų transfuzijų 7 dienas. Visiems pacientams pasiektas trombocitų prigijimas.

Tyrimo 111 metu laiko iki trombocitų prigijimo mediana (min., maks.) nTPT sergantiems pacientams buvo 44 (20; 200) dienos (n = 53), o vienam likusiam pacientui trombocitų prigijimas pasiektas jau atlikus tarpinę analizę. Laiko iki trombocitų prigijimo mediana (min., maks.) paaugliams buvo 45 (20; 199) dienos, suaugusiems pacientams – 40 (24; 200) dienų. Pacientams be blužnies laiko iki trombocitų prigijimo mediana buvo trumpesnė nei pacientams su sveika blužnimi. Laiko iki trombocitų prigijimo mediana (min., maks.) pacientams be blužnies buvo 34,5 (20; 78) dienos, pacientams su sveika blužnimi – 46 (27; 200) dienų.

Tyrimo 121 metu laiko iki trombocitų prigijimo mediana (min., maks.) PA sergantiems pacientams buvo 35 (23; 126) dienos (n = 43). Laiko iki trombocitų prigijimo mediana (min., maks.) paaugliams buvo 44,5 (23; 81) dienos, suaugusiems pacientams – 32 (23; 126) dienos.

Ryšio tarp kraujavimo reiškinių ir laiko iki trombocitų prigijimo po gydymo Casgevy nenustatyta.

Neutrofilų prigijimas

Neutrofilų prigijimas buvo apibrėžiamas kaip 3 skirtingas dienas po Casgevy infuzijos 3 kartus iš eilės nustatytas ≥ 500 ląstelių/ μ l absoliutus neutrofilų skaičius (ANS), nenaudojant nemodifikuotų pagalbinių CD34⁺ ląstelių. Visiems pacientams pasiektas neutrofilų prigijimas, nė vienam pacientui neskirta pagalbinių CD34⁺ ląstelių.

Tyrimo 111 metu laiko iki neutrofilų prigijimo mediana (min., maks.) nTPT sergantiems pacientams buvo 29 (12; 56) dienos (n = 54). Laiko iki neutrofilų prigijimo mediana (min., maks.) paaugliams buvo 31 (19; 56) diena, suaugusiems pacientams – 29 (12; 40) dienos.

Tyrimo 121 metu laiko iki neutrofilų prigijimo mediana (min., maks.) PA sergantiems pacientams buvo 27 (15; 40) dienos (n = 43). Laiko iki neutrofilų prigijimo mediana (min., maks.) paaugliams buvo 28 (24; 40) dienos, suaugusiems pacientams – 26 (15; 38) dienos.

Ryšio tarp infekcijų ir laiko iki neutrofilų prigijimo nenustatyta.

Vaikų populiacija

Casgevy saugumas buvo vertinamas 31 paaugliui nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sergančiam nTPT arba PA. nTPT sergančių paauglių amžiaus mediana (min., maks.) buvo 14 (12; 17) metų, PA sergančių pacientų – 15 (12; 17) metų. Tolesnio stebėjimo mediana (min., maks.) buvo 19,6 (2,1; 26,6) mėnesio nTPT sergantiems paaugliams ir 14,7 (2,5; 18,7) mėnesio PA sergantiems paaugliams. Paauglių ir suaugusių pacientų saugumo duomenys paprastai buvo panašūs. Prigijimo laikas paaugliams ir suaugusiems pacientams buvo panašus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenys netaikomi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B06AX05

Veikimo mechanizmas

Casgevy yra ląstelių terapija, kurią sudaro autologinės CD34⁺ HKPL, redaguotos *ex vivo* naudojant CRISPR/Cas9 technologiją. Labai specifinė kreipiančioji RNA leidžia CRISPR/Cas9 užtikrinti tikslų DNR dvigrandį trūkį svarbioje transkripcijos faktoriaus jungimosi vietoje (GATA1) *BCL11A* geno specifinio eritroidų stipriklio srityje. Dėl redagavimo negrįžtamai nutraukiamas GATA1 jungimasis ir

sumažinama BCL11A raiška. Sumažėjusi BCL11A raiška sąlygoja padidėjusią γ -globino raiškos ir vaisiaus hemoglobino (HbF) baltymo gamybą eritroidinėse ląstelėse, veikdamas nesamą globiną sergant nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir aberacinį globiną sergant pjautuvine anemija (PA), kurie yra ligos pagrindinės priežastys. Tikėtina, kad nTPT sergantiems pacientams γ -globino gamyba koreguos α -globino ir ne α -globino disbalansą, taip mažinant neveiksmingą eritropoezę ir hemolizę bei didinant bendro hemoglobino koncentraciją. Tikėtina, kad sunkia PA sergantiems pacientams HbF raiška sumažins intraląstelinę HbS koncentraciją, apsaugant, kad raudonosios kraujo ląstelės neįgautų pjautuvo formos.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Casgevy veiksmingumas buvo vertinamas paaugliams ir suaugusiems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) arba pjautuvine anemija (PA), atliekant du atvirusius, vienos grupės tyrimus (tyrimą 111 ir tyrimą 121) bei vieną ilgalaikio tolesnio stebėjimo tyrimą (tyrimą 131).

Nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija

Tyrimas 111 yra tebevykdomas atvirasis, daugiacentris, vienos grupės tyrimas, skirtas Casgevy saugumui ir veiksmingumui suaugusiems ir paaugliams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija, įvertinti. Užbaigus tyrimo 111 tolesnio 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį, pacientai buvo kviečiami dalyvauti tyrime 131, tebevykdomame ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo tyrime.

Pacientai atitiko dalyvavimo tyrime kriterijus, jeigu jiems anksčiau 2 metų iki įtraukimo į tyrimą laikotarpiu buvo bent 100 ml/kg per metus arba 10 vienetų per metus eritrocitų transfuzijų poreikis. Taip pat pacientų būklė turėjo būti $\geq 80\%$ pagal Lanskio arba Karnovskio vertinimo skalę.

Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu jie turėjo ŽLA atitinkantį giminingą KKL donorą. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo labai padidėjusi geležies koncentracija širdyje (t. y., pacientai, kuriems atliekant magnetinio rezonanso tyrimą [MRT] nustatytas mažesnis nei 10 ms širdies T2*), arba kurie sirgo pažengusia kepenų liga. Kepenų MRT buvo atliekamas visiems pacientams. Pacientams, kurių MRT rezultatai rodė ≥ 15 mg/g geležies koncentraciją kepenyse, tolesniam įvertinimui buvo atlikta kepenų biopsija. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems kepenų biopsija rodė tiltinę fibrozę arba cirozę.

3 (5,1 %) iš 59 pacientų, kuriems tyrimo 111 metu buvo pradėta mobilizacija, gydymas buvo nutrauktas prieš Casgevy infuziją, visais atvejais dėl sutikimo atsiėmimo.

(1) visų pacientų, įtrauktų į tyrimą 111, ir (2) visų pacientų, kuriems tyrimo 111 metu buvo infuzuojamas Casgevy, pagrindinės demografinės ir pradinės charakteristikos pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo 111 pagrindinės demografinės ir pradinės charakteristikos

Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos	Casgevy Į tyrimą įtraukti pacientai (N = 59) §	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija † (N = 54)
Amžius (metai), n (%)		
Suaugusieji (nuo ≥ 18 iki ≤ 35 metų)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Paaugliai (nuo ≥ 12 iki < 18 metų)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Visos amžiaus grupės (nuo ≥ 12 iki ≤ 35 metų)		
Mediana (min., maks.)	19 (12, 35)	20 (12; 35)
Lytis, n (%)		
Moterys	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Vyrai	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)

Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos	Casgevy Į tyrimą įtraukti pacientai (N = 59) §	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija † (N = 54)
Rasė, n (%)		
Azijiečiai	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Baltaodžiai	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Įvairios rasės	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Kita	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Duomenų nesurinkta	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotipas, n (%)		
β^0/β^0 tipo ‡	38 (64,4 %)	33 (61,1%)
Ne β^0/β^0 tipo	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Pradinis anualizuotas eritrocitų transfuzijos tūris (ml/kg)		
Mediana (min., maks.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Pradinis anualizuotas eritrocitų transfuzijos epizodų skaičius		
Mediana (min., maks.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Sveika blužnis, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Pradinė geležies koncentracija kepenyse (mg/g)		
Mediana (min., maks.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Pradinė geležies koncentracija širdyje T2* (ms)		
Mediana (min., maks.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Pradinė feritino koncentracija serume (pmol/l)		
Mediana (min., maks.)	3 100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

§ N reiškia visą įtrauktų pacientų, kurie pasirašė informuoto asmens sutikimą, skaičių.

† Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m. balandžio mėn., į ją įtraukti 54 pacientai, gydyti Casgevy, ir 2 pacientai, laukiantys Casgevy infuzijos.

‡ Maža arba jokios endogeninės β -globino gamybos (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ ir $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobilizacija ir aferezė

Siekiant išlaikyti bendrą Hb ≥ 11 g/dl koncentraciją, pacientams atliktos eritrocitų transfuzijos prieš mobilizaciją ir aferezę bei toliau buvo atliekamos transfuzijos iki mieloabliacinio kondicionavimo pradžios.

Kamieninėms ląstelėms mobilizuoti aferezei tyrimo 111 metu pacientams buvo skiriamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF). Pacientams su blužnimi 5-6 dienas maždaug kas 12 valandų į veną arba po oda buvo leidžiama planuota 5 mikrogramų/kg G-KSF dozė. Pacientams, kuriems atlikta splenektomija, buvo skiriama planuota 5 mikrogramų/kg G-KSF dozė kartą per parą 5-6 dienas. Pacientams, kuriems atlikta splenektomija, jeigu nepadidėjo baltųjų kraujo ląstelių (WBC) kiekis arba CD34^+ skaičius periferiniame kraujyje, kas 12 valandų dozė buvo didinama. Po 4 dienų G-KSF skyrimo, likus maždaug 4-6 valandoms iki kiekvienos planuotos aferezės, visiems pacientams po oda buvo leidžiama planuota 0,24 mg/kg pleriksaforo dozė. Buvo atliekama aferezė ne ilgiau kaip 3 dienas iš eilės, kad būtų surinktas gamybai ir nemodifikuotoms pagalbinėms CD34^+ ląstelėms surinkti reikalingas tikslinis ląstelių kiekis. Casgevy gamybai ir pagalbinėms CD34^+ ląstelėms surinkti reikalingas mobilizacijos ir aferezės ciklo skaičiaus vidurkis (SN) ir mediana (min., maks.) buvo atitinkamai 1,3 (0,7) ir 1 (1; 4).

Kondicionavimas paruošiamojo gydymo metu

Prieš gydymą Casgevy visiems pacientams buvo skiriamas visas mieloabliacinis kondicionavimas busulfanu. 4 dienas iš eilės per centrinę venos kateterį į veną buvo leidžiama planuota pradinė

3,2 mg/kg paros dozė kartą per parą arba 0,8 mg/kg kas 6 valandas busulfano dozė. Buvo matuojama busulfano koncentracija plazmoje, atliekant serijinį kraujo mėginių ėmimą ir koreguojama dozė, siekiant išlaikyti tikslinį ekspozicijos intervalą. Skiriant dozę kartą per parą, keturių dienų tikslinė kaupiamoji busulfano ekspozicija buvo 82 mg*h/l (74-90 mg*h/l intervalas), atitinkanti 5 000 μ M*min. AUC_{0-24h} (intervalas: 4 500-5 500 μ M*min.). Skiriant dozę kas 6 valandas, keturių dienų tikslinė kaupiamoji busulfano ekspozicija buvo 74 mg*h/l (59-89 mg*h/l intervalas), atitinkanti 1 125 μ M*min. AUC_{0-6h} (intervalas: 900-1 350 μ M*min.).

Prieš pradedant kondicionavimą busulfanu, visiems pacientams buvo skiriama traukulių profilaktika ne fenitoinu, o kitais vaistinėmis preparatais. Traukulių profilaktikai fenitoinas nebuvo skiriamas, nes jis aktyvino citochromą P450 ir taip didino busulfano klirensą.

Buvo taikoma kepenų venų okliuzinės ligos (KVOL) / sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromo profilaktika, laikantis institucijos reikalavimų.

Casgevy leidimas

Pacientams buvo skiriama Casgevy infuzija į veną, dozės mediana (min., maks.) buvo 8,0 (3,0; 19,7) $\times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg. Prieš Casgevy infuziją visiems pacientams buvo skiriamas antihistamininis ir antipiretinis vaistinis preparatas.

Suleidus Casgevy

Pirmąsias 21 dieną po Casgevy infuzijos buvo nerekomenduojama skirti G-KSF. Kadangi Casgevy yra autologinis vaistinis preparatas, po pradinio mieloabliacinio kondicionavimo imunitetą slopinančių vaistinių preparatų skirti nereikėjo.

Veiksmingumo rezultatai – β -talasemija

Buvo atlikta tarpinė analizė, į kurią buvo įtraukti 42 pacientai, kuriems buvo skiriamas Casgevy, atitinkantys pirminės veiksmingumo analizės kriterijus. Pirminė veiksmingumo populiacija (PVP) buvo apibrėžiama kaip tiriamieji, kurie po Casgevy infuzijos buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių. Tarpinės analizės metu buvo įtraukti 59 pacientai, Casgevy buvo skiriamas 54 pacientams. Bendros tolesnio stebėjimo trukmės mediana (min., maks.) buvo 22,8 (2,1; 51,1) mėnesio nuo Casgevy infuzijos.

Casgevy veiksmingumas buvo vertinamas remiantis pacientų, kurie buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių, vertinimu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, tapusių ir išlikusių nepriklausomais nuo transfuzijos 12 mėnesių iš eilės (TI12), apibrėžiamų kaip išlaikančių Hb ≥ 9 g/dl svertinį vidurkį be eritrocitų transfuzijų bent 12 mėnesių iš eilės bet kuriuo metu per pirmuosius 24 mėnesius po Casgevy infuzijos tyrimo 111 metu, pradedant vertinti praėjus 60 dienų po paskutinės eritrocitų transfuzijos, atliekamos palaikymui po transplantacijos arba nTPT ligai gydyti.

Veiksmingumo rezultatai pateikiami 6 lentelėje ir 7 lentelėje. 6 lentelėje pateikiama (1) visų pacientų, įtrauktų į tyrimą 111, ir (2) visų pacientų, kuriems tyrimo 111 metu buvo infuzuojamas Casgevy, pirminė vertinamoji baigtis. 7 lentelėje pateikiamos pacientų, kuriems tyrimo 111 metu buvo infuzuojamas Casgevy, antrinės vertinamosios baigtys.

6 lentelė. Pirminės nTPT sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis	Casgevy Įtraukti pacientai * (N = 45) †	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija * (N = 42) ‡
Pacientų, pasiekiančių TI12, dalis § n (%) (95 % PI)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

* Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m. balandžio mėn.

† N reiškia visą įtrauktų pacientų, kurie pasirašė informuoto asmens sutikimą, skaičių, bet neapima pacientų, kurie analizės metu laukė Casgevy skyrimo, arba pacientai, kuriems pirminės vertinamosios baigties dar nebuvo galima įvertinti.

‡ N reiškia visą pirminės veiksmingumo populiacijos (PVP), t. y., visos analizės populiacijos (VAP) pogrupio, pacientų skaičių. PVP buvo apibrėžiama kaip visi tiriamieji, kuriems buvo infuzuojamas Casgevy ir kurie po Casgevy infuzijos buvo

toliau stebimi bent 16 mėnesių. Į šią populiaciją taip pat buvo įtraukti pacientai, kurie buvo toliau stebimi trumpiau nei 16 mėnesių dėl mirties arba dėl gydymo nutraukimo dėl su Casgevy susijusių nepageidaujamų reiškinių, arba kuriems buvo nuolat atliekamos eritrocitų transfuzijos ilgiau nei 12 mėnesių po Casgevy infuzijos.

§ TI12 apibrėžiama kaip $Hb \geq 9$ g/dl svertinio vidurkio išlaikymas be eritrocitų transfuzijų bent 12 mėnesių iš eilės bet kuriuo metu po Casgevy infuzijos. TI12 vertinimas pradedamas praėjus 60 dienų po paskutinės eritrocitų transfuzijos, atliekamos palaikymui po transplantacijos arba nTPT ligai gydyti.

7 lentelė. Antriniai nTPT sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai

Antrinės vertinamosios baigtys	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija * (N = 42) †
Pacientų, kurie pasiekė TI12, nuo transfuzijos nepriklausomo laikotarpio trukmė (mėn.) n Mediana (min., maks.)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Bendra Hb koncentracija (g/dl) 6 mėnesį n Vidurkis (SN) 24 mėnesį n Vidurkis (SN)	42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) 6 mėnesį n Vidurkis (SN) 24 mėnesį n Vidurkis (SN)	42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7)

* Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m. balandžio mėn.

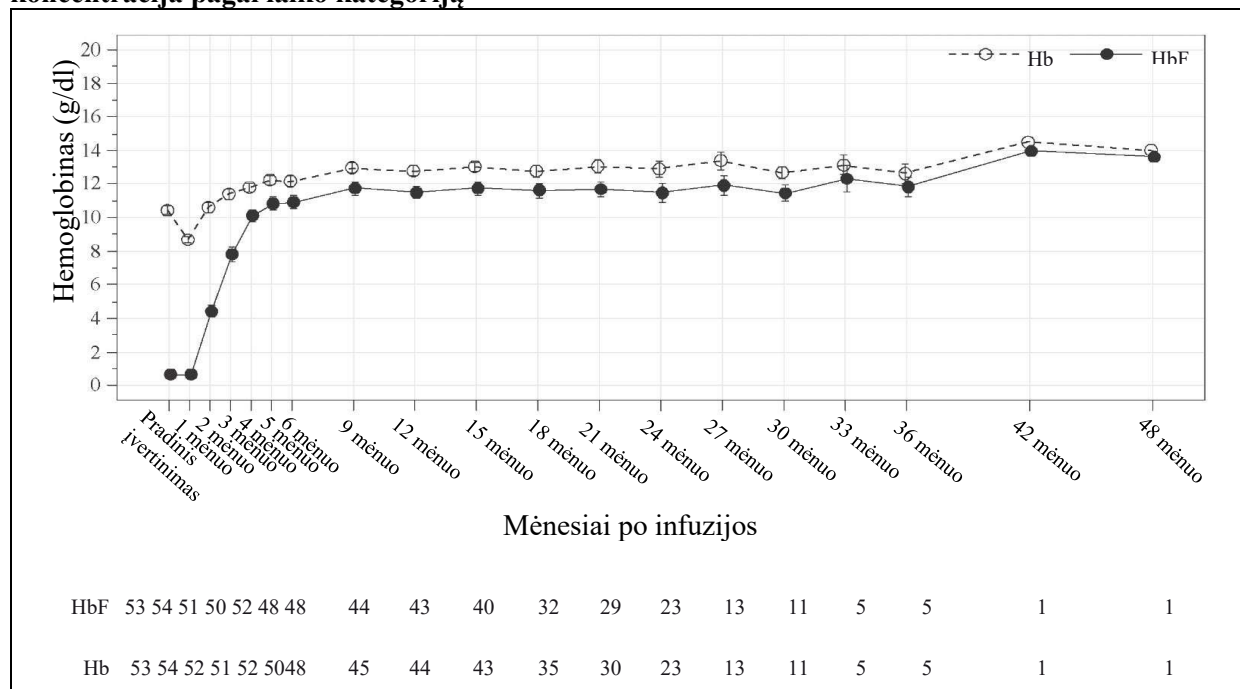
† N reiškia visą pirminės veiksmingumo populiacijos (PVP), t. y., visos analizės populiacijos (VAP) pogrupio, pacientų skaičių. PVP buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kuriems buvo infuzuojamas Casgevy ir kurie po Casgevy infuzijos buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių. Į šią populiaciją taip pat buvo įtraukti tiriamieji, kurie buvo toliau stebimi trumpiau nei 16 mėnesių dėl mirties arba dėl gydymo nutraukimo dėl su Casgevy susijusių nepageidaujamų reiškinių, arba kuriems buvo nuolat atliekamos eritrocitų transfuzijos ilgiau nei 12 mėnesių po Casgevy infuzijos.

SN: standartinis nuokrypis

Visi pacientai, kurie pasiekė TI12, išliko nepriklausomais nuo transfuzijos, priklausomumo nuo transfuzijos trukmės mediana (min., maks.) buvo 22,3 (13,5; 48,1) mėnesio, normalios bendros Hb koncentracijos svertinis vidurkis (vidurkis [SN] 13,2 [1,4] g/dl). Pacientams, kurie pasiekė TI12, laiko iki paskutinės eritrocitų transfuzijos mediana (min., maks.) buvo 28 (11; 91) dienos po Casgevy infuzijos. Trys pacientai TI12 nepasiekė. Šiems pacientams laikui bėgant mažėjo eritrocitų perpylimų dažnis, po to praėjus 12,2-21,6 mėn. po Casgevy infuzijos perpylimai jiems buvo nutraukti, taip pat nustatytas apskritai lėtesnis kraujodaros rodiklių normalizavimasis.

Visų pacientų, kuriems buvo skiriamas Casgevy β -talasemijai gydyti, bendra Hb koncentracija (g/dl) ir HbF (g/dl) koncentracija pagal laiko kategoriją pateikiamos 1 pav.

1 pav. nTPT sergančių pacientų vidutinė bendra Hb koncentracija (g/dl) ir HbF (g/dl) koncentracija pagal laiko kategoriją



Vidutinės vertės pavaizduotos linijoje, vidurkio + standartinės paklaidos (SP) ir vidurkio -SP vertės kiekvieno apsilankymo metu pavaizduotos stulpeliais. Pacientų, kurių vertės atitinkamų apsilankymų metu turimos, skaičius rodomas po paveikslėliu.

Padidėjusi vidutinė bendra Hb koncentracija (g/dl) ir HbF koncentracija pastebėta jau 3 mėnesį po Casgevy infuzijos, ji toliau didėjo atitinkamai iki 12,2 (2,0) g/dl ir 10,9 (2,7) g/dl 6 mėnesį. Po to po 6 mėnesių bendra Hb koncentracija ir HbF koncentracija išliko, HbF sudarė $\geq 88\%$ bendros Hb koncentracijos.

Visiems pacientams, kurie tyrimo 111 metu pasiekė T112 ($n = 39$), buvo normalus (28 iš 39 pacientų, 71,8 %) arba beveik normalus (11 iš 39 pacientų, 28,2 %) bendros Hb koncentracijos svartinis vidurkis. Tarp pacientų, kuriems buvo beveik normalus bendros Hb koncentracijos svartinis vidurkis, buvo 6 vyrai ir 5 moterys, jiems nustatytas bendros Hb koncentracijos svartinis vidurkis buvo atitinkamai nuo $< 0,1$ iki $0,7$ g/dl ir nuo $< 0,4$ iki $1,4$ g/dl PSO nuo amžiaus ir lyties priklausoma referencinė slenkstinė vertė.

Pogrūpių analizės, kuriomis buvo vertinamas amžiaus, lyties, rasės arba genotipo pogrūpių poveikis su transfuzija susijusioms vertinamosioms baigtims ir hematologiniams rodikliams nerodė skirtumų dėl šių veiksnių.

Pjautuvinė anemija

Tyrimas 121 yra tebevykdomas atvirasis, daugiacentris, vienos grupės tyrimas, skirtas Casgevy saugumui ir veiksmingumui suaugusiems ir paaugliams, sergantiems sunkia pjautuvine anemija, įvertinti. Užbaigus tyrimo 121 tolesnio 24 mėnesių stebėjimo laikotarpį, pacientai buvo kviečiami dalyvauti tyrimo 131, tebevykdomame ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo tyrimo.

Pacientai atitiko dalyvavimo tyrimo kriterijus, jeigu jiems anksčiau buvo bent 2 sunkios vazookliuzinės krizės (VOK) reiškiniai per metus 2 metų iki atrankos laikotarpio, kurie buvo apibrėžiami taip:

- ūminis skausmo reiškinys, dėl kurio reikia apsilankyti medicinos įstaigoje, ir vartoti vaistinius preparatus nuo skausmo (opioidus arba intraveninius nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo [NVNU]) arba atlikti eritrocitų transfuzijas;
- ūminis krūtinės sindromas;

- priapizmas, trunkantis > 2 valandas, dėl kurio reikia apsilankyti medicinos įstaigoje;
- blužnies sekvestracija.

Pacientai su Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} ir Hb^{S/β⁺} genotipais atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus. Taip pat pacientų būklė turėjo būti ≥ 80 % pagal Lansio arba Karnovskio vertinimo skalę.

Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu jie turėjo ŽLA atitinkantį giminingą KKL donorą. Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jeigu jie sirgo pažengusia kepenų liga, anksčiau sirgo negydoma Mojamoja liga arba serga Mojamoja liga, kuri tyrėjo nuomone, pacientui kelia kraujavimo riziką. Nuo 12 iki 16 metų pacientų transkranijinės doplerografijos (TD) rezultatas turėjo būti normalus, nuo 12 iki 18 metų pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jiems anksčiau nustatytas nenormalus vidurinės smegenų arterijos ir vidinės miego arterijos TD rezultatas.

11 (19,0 %) iš 58 pacientų, kuriems tyrimo 121 metu buvo pradėta mobilizacija, gydymas buvo nutrauktas po mobilizacijos ir aferezės pradžios ir prieš Casgevy skyrimą. Šeši pacientai (10,3 %) mažiausios dozės nepasiekė. Penkiems pacientams (8,6 %) gydymas buvo nutrauktas dėl reikalavimų nesilaikymo, sutikimo atsiėmimo arba tinkamumo dalyvauti tyrime reikalavimų nebeatitikimo.

(1) visų pacientų, įtrauktų į tyrimą 121, ir (2) visų pacientų, kuriems tyrimo 121 metu buvo infuzuojamas Casgevy, pagrindinės demografinės ir pradinės charakteristikos pateikiamos 8 lentelėje toliau.

8 lentelė. Tyrimo 121 pagrindinės demografinės ir pradinės charakteristikos

Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos	Casgevy Įtraukti pacientai (N = 63) *	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija (N = 43) †
Amžius (metai), n (%)		
Suaugusieji (nuo ≥ 18 iki ≤ 35 metų)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Paaugliai (nuo ≥ 12 iki < 18 metų)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Visos amžiaus grupės (nuo ≥ 12 iki ≤ 35 metų)		
Mediana (min., maks.)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Lytis, n (%)		
Vyrų	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Moterų	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Rasė, n (%)		
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Baltaodžiai	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Kita	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotipas, 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 %)
Anualizuotas sunkių VOK dažnis 2 metų iki įtraukimo į tyrimą laikotarpiu (reiškinių skaičius per metus)		
Mediana (min., maks.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Anualizuotas hospitalizacijos dėl sunkių VOK dažnis 2 metų iki įtraukimo į tyrimą laikotarpiu (reiškinių skaičius per metus)		
Mediana (min., maks.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)

Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos	Casgevy Įtraukti pacientai (N = 63) *	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija (N = 43) †
Anualizuota hospitalizacijos dėl sunkių VOK trukmė 2 metų iki įtraukimo į tyrimą laikotarpiu (dienų skaičius per metus) Mediana (min., maks.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Anualizuotas dėl su PA susijusių indikacijų perpiltų eritrocitų vienetų skaičius 2 metų iki įtraukimo į tyrimą laikotarpiu (vienetų skaičius per metus) Mediana (min., maks.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N reiškia visą įtrauktų pacientų, kurie pasirašė informuoto asmens sutikimą, skaičių.

† Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m. balandžio mėn., į ją įtraukti 43 pacientai, gydyti Casgevy, ir 4 pacientai, laukiantys Casgevy infuzijos.

‡ Duomenų apie kitų genotipų pacientus nėra.

Mobilizacija ir aferezė

Pacientams buvo atliekamos eritrocitaferzės arba paprastos transfuzijos ne mažiau kaip 8 savaites iki planuojamos mobilizacijos pradžios, jiems buvo toliau atliekamos transfuzijos arba eritrocitaferzės iki mieloabliacinio kondicionavimo pradžios. Buvo išlaikyta HbS koncentracija, sudaranti < 30 % bendros Hb koncentracijos, ir išlaikyta ≤ 11 g/dl bendra Hb koncentracija.

Kamieninėms ląstelėms mobilizuoti aferezei tyrimo 121 metu pacientams po oda buvo leidžiama planuota 0,24 mg/kg pleriksaforo dozė, likus maždaug 2-3 valandoms iki kiekvienos planuojamos aferezės. Pacientams buvo atliekama aferezė ne ilgiau kaip 3 dienas iš eilės, kad būtų surinktas gamybai ir nemodifikuotoms pagalbinėms CD34⁺ ląstelėms surinkti reikalingas tikslinis ląstelių kiekis. Casgevy gamybai ir pagalbinėms CD34⁺ ląstelėms surinkti reikalingų mobilizacijos ir aferezės ciklų skaičiaus mediana (min., maks.) ir vidurkis (SN) buvo atitinkamai 2 (1; 6) ir 2,21 (1,30).

Kondicionavimas paruošiamojo gydymo metu

Prieš gydymą Casgevy visiems pacientams buvo skiriamas visas mieloabliacinis kondicionavimas busulfanu. 4 dienas iš eilės per centrinę venos kateterį į veną (i.v.) buvo leidžiama planuota pradinė 3,2 mg/kg paros dozė kartą per parą arba 0,8 mg/kg kas 6 valandas busulfano dozė. Buvo matuojama busulfano koncentracija plazmoje, atliekant serijinį kraujo mėginių ėmimą ir koreguojama dozė, siekiant išlaikyti tikslinį ekspozicijos intervalą. Skiriant dozę kartą per parą, keturių dienų tikslinė kaupiamoji busulfano ekspozicija buvo 82 mg*h/l (74-90 mg*h/l intervalas), atitinkanti 5 000 μ M*min. AUC_{0-24h} (intervalas: 4 500-5 500 μ M*min.). Skiriant dozę kas 6 valandas, keturių dienų tikslinė kaupiamoji busulfano ekspozicija buvo 74 mg*h/l (59-89mg*h/l intervalas), atitinkanti 1 125 μ M*min. AUC_{0-6h} (intervalas: 900-1 350 μ M*min.).

Prieš pradėdant kondicionavimą busulfanu, visiems pacientams buvo skiriama traukulių profilaktika ne fenitoinu, o kitais vaistiniais preparatais. Traukulių profilaktikai fenitoinas nebuvo skiriamas, nes jis aktyvino citochromą P-450 ir taip didino busulfano klirensą.

Buvo taikoma kepenų venų okliuzinės ligos (KVOL) / sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromo profilaktika, laikantis regioninių ir institucijos reikalavimų.

Casgevy leidimas

Pacientams buvo skiriama Casgevy infuzija į veną, dozės mediana (min., maks.) buvo 4,0 (2,9-14,4) $\times 10^6$ CD34⁺ ląstelių/kg. Prieš Casgevy infuziją visiems pacientams buvo skiriamas antihistamininis ir antipiretinis vaistinis preparatas.

Suleidus Casgevy

Pirmąsias 21 dieną po Casgevy infuzijos buvo nerekomenduojama skirti G-KSF. Kadangi Casgevy yra autologinis vaistinis preparatas, po pradinio mieloabliacinio kondicionavimo imunitetą slopinančių vaistinių preparatų skirti nereikėjo.

Veiksmingumo rezultatai – pjautuvinė anemija

Buvo atlikta tarpinė analizė, į kurią buvo įtraukti 29 pacientai, kuriems buvo skiriamas Casgevy, atitinkantys pirminės veiksmingumo analizės kriterijus. Pirminė veiksmingumo populiacija (PVP) buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kurie po Casgevy infuzijos buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių. Tarpinės analizės metu buvo įtraukti 63 pacientai, Casgevy buvo skiriamas 43 pacientams. Bendros tolesnio stebėjimo trukmės mediana (min., maks.) buvo 17,5 (1,2; 46,2) mėnesio nuo Casgevy infuzijos.

Casgevy veiksmingumas buvo paremtas pacientų, kurie buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių, vertinimu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nepasireiškė jokių sunkių VOK bent 12 mėnesių iš eilės bet kuriuo metu per pirmuosius 24 mėnesius po Casgevy infuzijos tyrimo 121 metu (VF12, pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis). Vertinant šią vertinamąją baigtį, sunki VOK buvo apibrėžiama kaip a) ūminis skausmo reiškinys, dėl kurio reikia apsilankyti medicinos įstaigoje, ir vartoti vaistinius preparatus nuo skausmo (opioidus arba intraveninius nesteroidinius vaistinius preparatus nuo uždegimo [NVNU]) arba atlikti eritrocitų transfuzijas), b) ūminis krūtinės sindromas, c) priapizmas, trunkantis > 2 valandas, dėl kurio reikia apsilankyti medicinos įstaigoje arba d) blužnies sekvestracija. Taip pat buvo vertinama pacientų, kuriems neprireikė hospitalizacijos dėl sunkių VOK bent 12 mėnesių iš eilės (HF12, pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis), dalis. VF12 ir HF12 vertinimas reiškinį prasidėjo 60 dienų po paskutinės eritrocitų transfuzijos, atliekamos palaikymui po transplantacijos arba PA gydyti.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje ir 10 lentelėje. 9 lentelėje pateikiama (1) visų pacientų, įtrauktų į tyrimą 121, ir (2) visų pacientų, kuriems tyrimo 121 metu buvo infuzuojamas Casgevy, pirminė vertinamoji baigtis. 10 lentelėje pateikiamos visų pacientų, kuriems tyrimo 121 metu buvo infuzuojamas Casgevy, antrinės vertinamosios baigtys.

9 lentelė. Pirminiai PA sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis	Casgevy Įtraukti pacientai * (N = 46) †	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija * (N = 29) ‡
Pacientų, pasiekiančių VF12, dalis (%)§ n (%) (95 % PI)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6%) (82,2 %; 99,9 %)

* Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m balandžio mėn.

† N reiškia visą įtrauktų pacientų, kurie pasirašė informuoto asmens sutikimą, skaičių ir neapima pacientų, kurie tarpinės analizės metu laukė Casgevy skyrimo, arba pacientų, kuriems vaistinis preparatas buvo skiriamas, bet pirminės vertinamosios baigties dar nebuvo galima įvertinti.

‡ N reiškia visą pirminės veiksmingumo populiacijos (PVP), t. y., visos analizės populiacijos (VAP) pogrupio, pacientų skaičių. PVP buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kuriems buvo infuzuojamas Casgevy ir kurie po Casgevy infuzijos buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių. Į šią populiaciją taip pat buvo įtraukti tiriamieji, kurie buvo toliau stebimi trumpiau nei 16 mėnesių dėl mirties arba dėl gydymo nutraukimo dėl su Casgevy susijusių nepageidaujamų reiškinų, arba kuriems buvo nuolat atliekamos eritrocitų transfuzijos ilgiau nei 12 mėnesių po Casgevy skyrimo.

§ VF12 apibrėžiama kaip jokių sunkių VOK bent 12 mėnesių iš eilės po Casgevy infuzijos. VF12 vertinimas pradedamas praėjus 60 dienų po paskutinės eritrocitų transfuzijos, atliekamos palaikymui po transplantacijos arba PA gydyti.

10 lentelė. Antriniai PA sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai

Antrinės vertinamosios baigtys	Casgevy Pacientai, kuriems atliekama infuzija * (N = 29) †
Pacientų, kuriems neprireikė hospitalizacijos dėl sunkių VOK bent 12 mėnesių (HF12), dalis (%) ‡ n (%) (95 % PI)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Pacientų, kurie pasiekė VF12, laikotarpio be sunkių VOK trukmė (mėn.) n Mediana (min., maks.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Pacientų, kuriems analizės metu nustatyta HbF ≥ 20 % išliko bent 3, 6 ir 12 mėnesių (%) n % (95 % PI)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Bendra Hb koncentracija (g/dl) 6 mėnesį n Vidurkis (SN) 24 mėnesį n Vidurkis (SN)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Bendrą Hb koncentraciją sudaranti HbF koncentracijos dalis (%) 6 mėnesį n Vidurkis (SN) 24 mėnesį n Vidurkis (SN)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

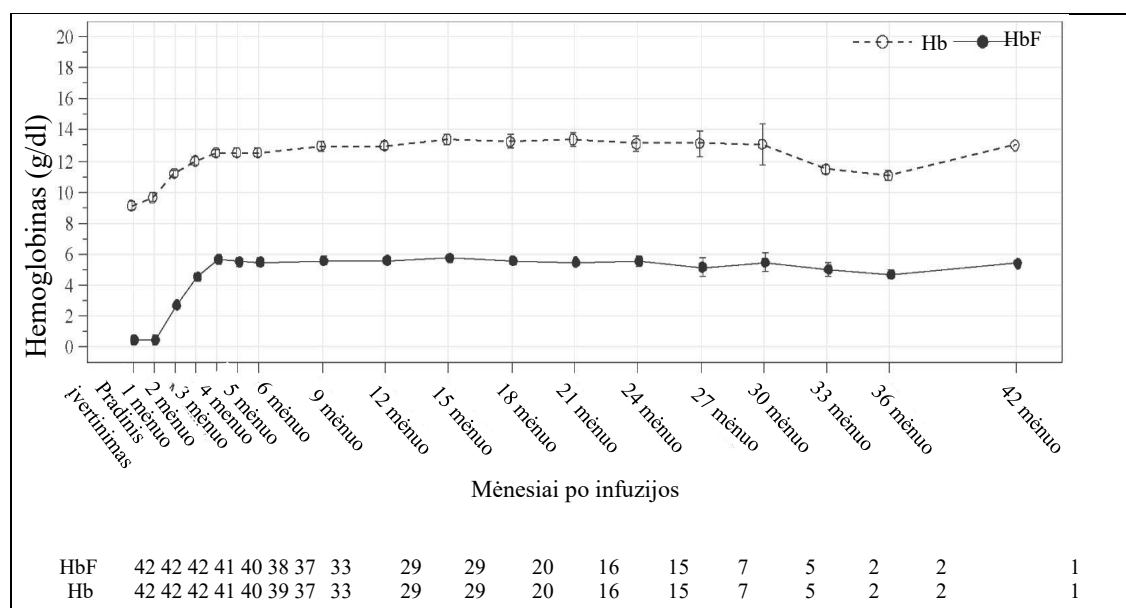
* Tarpinė analizė atlikta remiantis duomenų rinkimo nutraukimu 2023 m. balandžio mėn.

† N reiškia visą pirminės veiksmingumo populiacijos (PVP), t. y., visos analizės populiacijos (VAP) pogrupio, pacientų skaičių. PVP buvo apibrėžiama kaip visi pacientai, kuriems buvo infuzuojamas Casgevy ir kurie po infuzijos buvo toliau stebimi bent 16 mėnesių. Į šią populiaciją taip pat buvo įtraukti tiriamieji, kurie buvo toliau stebimi trumpiau nei 16 mėnesių dėl mirties arba dėl gydymo nutraukimo dėl su Casgevy susijusių nepageidaujamų reiškinių, arba kuriems buvo nuolat atliekamos eritrocitų transfuzijos ilgiau nei 12 mėnesių po Casgevy skyrimo.

‡ HF12 apibrėžiama kaip jokių su sunkiomis VOK susijusių hospitalizacijų stacionare bent 12 mėnesių iš eilės po Casgevy infuzijos. HF12 vertinimas pradedamas praėjus 60 dienų po paskutinės eritrocitų transfuzijos, atliekamos palaikymui po transplantacijos arba PA gydyti.

Visų pacientų, kuriems buvo skiriamas Casgevy pjautuvinei anemijai gydyti, bendra Hb koncentracija (g/dl) ir HbF (g/dl) koncentracija pagal laiko kategoriją pateikiamos 2 pav.

2 pav. PA sergančių pacientų vidutinė bendra Hb koncentracija (g/dl) ir HbF (g/dl) koncentracija pagal laiko kategoriją



Vidutinės vertės pavaizduotos linijoje, vidurkio + SP ir vidurkio -SP vertės kiekvieno apsilankymo metu pavaizduotos stulpeliais. Pacientų, kurių vertės atitinkamų apsilankymo metu turimos, skaičius rodomas po paveikslėliu.

Padidėjusi vidutinė (SN) bendra Hb koncentracija pastebėta jau 3 mėnesį po Casgevy infuzijos, ji toliau didėjo iki 12,5 (1,8) g/dl 6 mėnesį ir po to išliko tokia pat.

Vidutinė (SN) bendrą Hb koncentraciją sudaranti HbF koncentracijos dalis 6 mėnesį buvo 43,2 % (7,6 %) ir po to išliko tokia pat.

Didėjant HbF koncentracijai, visiems gydomiems pacientams vidutinė (SN) cirkuliuojančių eritrocitų, kuriuose aptinkama HbF (F ląstelių) raiška, dalis 3 mėnesį buvo 70,4 % (14,0 %) ir laikui bėgant toliau didėjo iki 93,9 % (12,6 %) 6 mėnesį, po to koncentracija išliko stabili, tai rodo išlikusią panląstelinę HbF raišką.

Pogrūpių analizės, kuriomis buvo vertinamas amžiaus, lyties, rasės arba genotipo pogrūpių poveikis su VOK susijusioms vertinamosioms baigtims ir hematologiniams rodikliams nerodė skirtumų dėl šių veiksnių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Casgevy tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrūpių duomenis β -talasemijos ir pjautuvinės anemijos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Casgevy yra autologinių ląstelių terapijos vaistinis preparatas, kurį sudaro CD34⁺ ląstelės, redaguotos *ex vivo* naudojant CRISPR/Cas9 technologiją. Dėl Casgevy pobūdžio įprastų farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimų negalima atlikti.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Casgevy yra CD34⁺ ląstelių vaistinis preparatas, redaguotas naudojant CRISPR/Cas9 technologiją, todėl įprastų mutageniškumo, kancerogeniškumo ir vaisingumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Toksikologinės savybės buvo vertinamos subletaliai švitinamoms NSG pelėms, kurioms buvo imunodeficitas, gydytoms $3,33 \times 10^7$ redaguotų CD34⁺ ląstelių/kg kūno svorio doze. 20 savaičių tyrimo duomenų apie toksinį poveikį organui-taikiniui arba tumorogeniškumą nėra.

Iiklinikinių tyrimų metu ne taikinio redagavimo galimybė buvo vertinama daugiau kaip 5 000 vietų, įskaitant atrinktas pagal žmogaus genetinę variaciją. Ne taikinio redagavimo nenustatyta sveikų donorų ir pacientų redaguotose CD34⁺ ląstelėse. Atliekant iiklinikinį tyrimą po pateikimo į rinką (tyrimą U270), buvo vertinamos 33 papildomos galimos ne taikinio redagavimo vietos, atrinktos pagal genetinių variacijų buvimą. Ne taikinio redagavimo redaguotose pacientų CD34⁺ ląstelėse nenustatyta 32 iš šių vietų. Vienoje vietoje nustatytas ne taikinio redagavimas dėl retojo varianto alelio, esančio 3 iš 91 pacientų mėginių (3,3 %). Šis variantas sąlygojo Cas9 ribonukleoproteinų komplekso prisijungimo motyvą introninėje geno srityje, koduojančioje karbamoilfosfato sintetazę 1 (angl. *carbamoyl-phosphate synthetase 1*, CPS1). Ne taikinio redagavimas nustatytas mažoje alelių frakcijoje ($\leq 1\%$), jis apėmė subalansuotą inversiją ($< 0,25\%$). Nėra tikėtina, kad genų redagavimas šiame retajame alelyje turės nepageidaujamą poveikį pacientams, nes ne taikinio vieta yra introne ir CPS1 raiška nėra aptinkama hematopoetinėse ląstelėse.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

CryoStor CS5 (sudėtyje yra dimetilsulfoksido ir dekstrano 40)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai laikant $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Atšildžius

20 minučių kambario temperatūroje ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Casgevy turi būti laikomas ir transportuojamas skysto azoto garuose $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir turi išlikti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleidžiamos gyvybingos ląstelės.

Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Casgevy tiekiamas kriokonservavimo flakonuose, pagamintuose iš ciklinio olefino kopolimero. Kiekviename flakone yra 1,5-20 ml Casgevy.

Flakonai supakuoti į popierinę kartono dėžutę. Kiekvienoje dėžutėje gali būti iki 9 flakonų. Galutinėje išorinėje dėžutėje yra įvairus flakonų skaičius pagal konkrečią pacientui reikalingą dozę.

Casgevy transportuojamas iš gamintojo įmonės į gydymo centro įstaigą transportavimo kriogeniniame inde. Viena transportavimo kriogeniniame inde gali būti kelios dėžutės, kuriose gali būti keli flakonai, visi skirti vienam pacientui.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Negalima imti vaistinio preparato mėginių, jį keisti arba švitinti. Švitinant vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Casgevy, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Casgevy gavimas ir laikymo sąlygos

- Casgevy transportuojamas į gydymo centrą užšaldytas skysto azoto garuose.
- Patvirtinkite paciento identifikatorius ant vaistinio preparato etiketės (-čių) ir partijos informaciniame lape (*LIS*).
- Laikykite skysto azoto garuose $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$, kol bus pasiruošta atšildyti ir skirti.

Pasiruošimas prieš vartojimą

Pasiruošimas infuzijai

- Koordinuokite Casgevy atšildymo ir infuzijos laiką. Patvirtinkite infuzijos laiką iš anksto ir koreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad kai pacientas bus pasiruošęs, Casgevy būtų galima infuzuoti, nes Casgevy reikia suleisti per 20 minučių nuo flakono atšildymo. Atšildykite ir infuzuokite po vieno flakono turinį.
- Prieš atšildydami patvirtinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento informaciją ant Casgevy flakono (-ų). Jei informacija, nurodyta konkrečiam paciento duomenų etiketėje, neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Casgevy flakonų iš kriogeninio indo neišimkite.
- Casgevy dozė gali būti viename arba keliuose konkrečiam pacientui skirtame (-uose) kriogeninio konservavimo flakone (-uose). Naudodami pridedamą partijos informacinį lapą (*LIS*), peržiūrėkite, ar yra visi flakonai ir ar nėra vieno flakono tinkamumo laikas nėra pasibaigęs.
- Prieš atšildydami patikrinkite, ar flakone (-uose) nėra įtrūkimų ar įbrėžimų. Jeigu flakonas yra pažeistas, jo turinio infuzuoti negalima.
- Pasiruoškite atšildymui reikalingas priemones ir iš flakono (-ų) įtraukite vaistinio preparato. Šios priemonės, išskyrus vandens vonelę, yra vienkartinės. Pasiruoškite pakankamai priemonių kiekvienam flakonui, kurio turinį reikia suleisti:
 - vandens vonelė;
 - alkoholiu suvilgyti tamponai;
 - flakono adapteris (leidžiantis įtraukti be adatos);
 - 18 mikronų nerūdijančio plieno filtras;
 - 30 ml švirkštas su Luerio tipo antgaliu;
 - natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (kiekvienam flakonui reikia 5-10 ml);
 - 10 ml švirkštas su Luerio tipo antgaliu praskalavimui natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Casgevy flakonų atšildymas

- Jeigu dozę sudaro keli flakonai, atšildykite ir suleiskite po vieną flakoną. Kol atšildomas flakonas, likę flakonai turi likti kriogeninio konservavimo inde $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Kiekvieną flakoną atšildykite 37 °C naudodami vandens vonelę. Užtikrinkite, kad vandens vonelės temperatūra neviršytų 40 °C.
- Kiekvieną flakoną atšildykite laikydami už flakono kakliuko, švelniai pasukiodami pagal ir prieš laikrodžio rodyklę. Tai gali trukti nuo 10 iki 15 minučių.
- Atšildydami nepalikite flakono be priežiūros.
- Atšildymas baigiamas, kai flakone nebematyti ledo kristalų.
- Atšildę iš karto išimkite flakoną iš vandens vonelės.
- Atšildytas vaistinis preparatas turi atrodyti kaip skaidri ląstelių dispersija, kurioje nėra pašalinių dalelių.
- Infuzuokite per 20 minučių nuo atšildymo.
- Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Casgevy skyrimas

Casgevy skirtas tik autologiniam vartojimui. Paciento tapatybė turi atitikti paciento identifikatorius ant Casgevy flakono (-ų). Jeigu informacija konkretaus paciento duomenų etiketėje neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Casgevy infuzuoti negalima.

Paciento dozę gali sudaryti keli flakonai. Reikia suleisti visų flakonų turinį. Reikia infuzuoti visą kiekvieno pateikiamo flakono tūrį. Jeigu pateikiamas ne vienas flakonas, suleiskite visą kiekvieno flakono turinį ir tik tada pereikite prie kito flakono atšildymo ir infuzavimo.

Flakono adapterio ir filtro prijungimas

- Nuimkite flakono dangtelio nuplėšiamąjį žiedą; nuvalykite pertvarą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Nuimkite dangtelį nuo adapterio smaigalio.
- Abiejų rankų nykščiais ir smiliais stumkite adapterį į flakono pertvarą tolygiai spausdami, kol išgirsite vieną pokštelėjimą.
- Traukite adapterį, kol pajusite, kad jis užsifiksavo.
- Prijunkite filtrą prie flakono adapterio.

Casgevy ištraukimas iš flakono

- Prijunkite tuščią 30 ml švirkštą prie filtro.
- Įtraukite visą flakone esančio vaistinio preparato tūrį.
- Atjunkite vaistiniu preparatu užpildytą švirkštą nuo filtro ir atidėkite.
- Įtraukite 5-10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo į tuščią 10 ml švirkštą.
- Prijunkite natrio chloridu užpildytą švirkštą prie filtro.
- Suleiskite natrio chlorido tirpalą į Casgevy flakoną ir atjunkite tuščią švirkštą nuo filtro. Tuščią švirkštą išmeskite.
- Prijunkite vaistiniu preparatu užpildytą švirkštą prie filtro.
- Įtraukite flakono turinį į vaistinio preparato švirkštą, tada atjunkite švirkštą nuo filtro.
- Galima nulupti pasirenkamą vaistinio preparato / paciento identifikatoriaus etiketę nuo partijos informacinio lapo (LIS) ir priklijuoti ant švirkšto.

Casgevy leidimas per centrinę venos kateterį

- Casgevy reikia suleisti per 20 minučių nuo vaistinio preparato atšildymo.
- Prieš kiekvieno flakono infuziją atlikite dviejų asmenų patvirtinimą ir paciento tapatybės patikrą prie lovos.
- Casgevy skiriamas intraveniniu boliusu (intravenine srove).
- Visas Casgevy tūris, suleidžiamas per vieną valandą, neturi viršyti 2,6 ml/kg.
- Infuzuodami Casgevy nenaudokite tarpinio filtro.
- Suleidę kiekvieno Casgevy flakono turinį, praplaukite pirminę liniją natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Pakartokite pirmiau išvardytus veiksmus su kiekvienu likusiu flakonu.

Suleidus Casgevy

- Stebėkite pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius kas 30 minučių nuo pirmojo Casgevy flakono turinio infuzavimo iki kol praeis 2 valandos po paskutinio Casgevy flakono turinio infuzavimo.
- Po Casgevy infuzijos reikia laikytis standartinių pacientų gydymo po KKL transplantacijos procedūrų.
- Visus kraujo produktus, kurių reikės per pirmus 3 mėnesius po Casgevy infuzijos, apšvitinkite.
- Pacientai niekada negalės būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorais.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Casgevy, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Casgevy (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1787/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. vasario 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2025 m. vasario 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX,
Jungtinė Karalystė

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427,
Jungtinės Amerikos Valstijos

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pradėdant vartoti Casgevy (eksagamglogeno autotemcelį) kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti informavimo programos turinį ir formatą su kompetentinga nacionaline institucija.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Casgevy, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams / prižiūrintiesiems asmenims, kurie, tikėtina, skirs, naudos Casgevy arba prižiūrės jo skyrimą, būtų prieinama / pateikiami šie 2 mokomieji rinkiniai, kuriuose aprašyta svarbi nustatyta ir galima Casgevy keliama rizika. Šie rinkiniai bus išversti į vietinę kalbą, kad būtų užtikrinta, jog gydytojai ir pacientai suprastų siūlomas rizikos mažinimo priemones:

• Gydytojui skirtą mokomąją medžiagą sudaro

- rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams;
- preparato charakteristikų santrauka;
- rekomendacijos pacientams ir (arba) prižiūrintiesiems asmenims;
- paciento kortelė.

• Pacientui skirtos informacijos rinkinį sudaro

- rekomendacijos pacientams ir (arba) prižiūrintiesiems asmenims;
- paciento kortelė;
- paciento informacinis lapelis.

• Rekomendacijose sveikatos priežiūros specialistams turi būti ši pagrindinė informacija:

- SPS turi informuoti pacientus, kad Casgevy gydomiems pacientams yra svarbi nustatyta uždelsto trombocitų prigijimo rizika ir svarbi galima neutrofilų neprisigijimo bei su genų redagavimu susijusios onkogenės rizika bei informuoti, kaip šią riziką galima sumažinti.

Pateikdamas Casgevy kaip gydymo variantą ir prieš priimdamas sprendimą dėl gydymo, SPS turi aptarti Casgevy riziką ir naudą, įskaitant šiuos dalykus:

- Uždelstas trombocitų prigijimas
 - Reikia stebėti trombocitų skaičių ir prireikus taikyti gydymą, laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Atsiradus klinikinių simptomų, kurie gali rodyti kraujavimą, reikia nedelsiant apsvastyti būtinybę atlikti bendrą kraujo tyrimą ir kitus atitinkamus tyrimus.

- Pacientus reikia informuoti apie uždelsto trombocitų prigijimo riziką, simptomus ir požymius, kurie gali rodyti kraujavimą, ir būtinybę kreiptis į medikus, jeigu atsiranda bet kokių simptomų arba požymių, kurie gali rodyti kraujavimą.
 - Neutrofilų neprigijimas
 - Reikia stebėti pacientų absoliutų neutrofilų skaičių ir infekcijas bei taikyti gydymą, laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Neutrofilų neprigijimo atveju pacientams reikia infuzuoti nmodifikuotas pagalbines CD34⁺ ląsteles.
 - Pacientus reikia informuoti apie tai, kad neutrofilų neprigijimo po gydymo Casgevy atveju jiems reikės infuzuoti pagalbines CD34⁺ ląsteles ir gydymas Casgevy jiems nebūtų naudingas bei jiems vis dar bus galima ilgalaikė rizika.
 - Su genų redagavimu susijusi onkogeneze
 - Su genų redagavimu susijusi onkogeneze yra teorinė rizika. Po gydymo Casgevy pacientus reikia kasmet stebėti (įskaitant bendrą kraujo tyrimą), laikantis standartinių reikalavimų ir medicininių išvadų. Jei hematologiniam piktybiniam navikui diagnozuoti imami kraujo ir kaulų čiulpų mėginiai, SPS turi paimti papildomų mėginių rinkodaros teisės turėtojo atliekamai analizei, kad būtų įvertintas piktybinio naviko ryšys su gydymu Casgevy, jei būtų patvirtintas piktybinis navikas.
 - Pacientus reikia informuoti apie teorinę su genų redagavimu susijusios onkogenezės riziką ir kreiptis į gydytoją, jeigu yra šių mielodisplazijos, leukemijos arba limfomos požymių ir simptomų.
 - SPS turi pateikti pacientams / prižiūrintiesiems asmenims paciento kortelę ir pacientams / prižiūrintiesiems asmenims skirtas rekomendacijas.
 - Informacijos apie ilgalaikį poveikį nepakanka. Todėl raginamas dalyvavimas ilgalaikiame, registru paremtame tyrime, kuriuo vertinamas ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo baigtys pacientams, kuriems Casgevy buvo gydoma nTPT arba PA. SPS turi priminti pacientams, kad svarbu dalyvauti 15 metų, registru paremtame ilgalaikio poveikio tyrime ir kaip gauti daugiau informacijos.
- **Išpėjamojoje paciento kortelėje turi būti ši pagrindinė informacija:**
 - Ši kortelė skirta informuoti SPS, kad pacientui buvo atlikta Casgevy infuzija.
 - Pacientas, kai lankosi pas gydytoją, turi parodyti paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui.
 - Pacientui turi būti atlikti kraujo tyrimai, kaip nurodė gydytojas.
 - Pacientas turi kreiptis į gydytoją, jeigu Jums yra bet kokie iš šių mažo trombocitų kiekio ar mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio požymių: stiprus galvos skausmas, nenormalus kraujosruvų atsiradimas, ilgalaikis kraujavimas arba kraujavimas be sužalojimo (pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu, kraujas šlapime, išmatose arba vėmimas ar kosėjimas krauju), karščiavimas, drebulys arba infekcijos.
 - Yra teorinė kraujo vėžio rizika. Pacientas turi kreiptis į gydytoją, jeigu Jums yra bet kokie nuovargio, nepaaiškinamo karščiavimo, naktinio prakaitavimo, nepaaiškinamo svorio kritimo, dažnų infekcijų, dusulio arba limfmazgių patinimo požymiai.
 - **Rekomendacijose pacientams ir (arba) prižiūrintiesiems asmenims turi būti ši pagrindinė informacija:**

Šiose rekomendacijose paaiškinta, kaip svarbu gerai suprasti gydymo Casgevy rizikos ir naudos santykį bei kad informacijos apie ilgalaikį poveikį nepakanka.

Todėl prieš nusprendamas pradėti gydymą gydytojas aptars su pacientu / prižiūriniu asmeniu šiuos dalykus:

- Kaip galima atpažinti ir sumažinti svarbią nustatytą uždelsto trombocitų prigijimo riziką ir svarbią galimą neutrofilų neprigijimo riziką, įskaitant būtinybę reguliariai stebėti trombocitų ir neutrofilų skaičių atliekant kraujo tyrimus, kol jų skaičius normalizuosis.
- Paaiškinkite, kad yra teorinė su genų redagavimu susijusios onkogenezės rizika ir kasmetinio stebėjimo būtinybė.
- Paaiškinkite, kad neutrofilų neprigijimo po gydymo Casgevy atveju bus infuzuojamos nemodifikuotos pagalbinės ląstelės ir gydymas Casgevy pacientui nebus naudingas bei jiems vis dar bus galima ilgalaikė rizika.
- Informuokite, kad reikia kreiptis į gydytoją, atsiradus mažo trombocitų skaičiaus požymių, kaip antai: stiprus galvos skausmas, nenormalus kraujosruvų atsiradimas, ilgalaikis kraujavimas arba kraujavimas be sužalojimo (pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų, kraujas šlapime, išmatose arba vėmimas ar kosėjimas krauju).
- Nurodykite pacientui kreiptis į gydytoją, jeigu yra bet kokie iš šių mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio požymiai: karščiavimas, šaltkrėtis arba infekcijos.
- Yra teorinė kraujo vėžio rizika, nurodykite kreiptis į gydytoją, jeigu Jums yra bet kokie kraujo vėžio požymiai, pvz., nuovargis, nepaaiškinamas karščiavimas, naktinis prakaitavimas, nepaaiškinamas svorio kritimas, dažnos infekcijos, dusulys arba limfmazgių patinimas.
- Pacientui bus pateikiama paciento kortelė, kurią reikia parodyti gydytojui arba slaugytojui visų apsilankymų pas gydytoją metu.
- Informuokite, kad informacijos apie ilgalaikį Casgevy poveikį nepakanka ir kad svarbu dalyvauti 15 metų ilgalaikio stebėjimo registru paremtame tyrime.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį eksagamglogeno autotemcelio saugumą ir veiksmingumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi atlikti ir pateikti tyrimo, pagrįsto registro duomenimis, rezultatus pagal sutartą protokolą.	2043 m. gruodžio 31 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT), registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo 111 rezultatus, t. y. I/II/III fazės tyrimo, kuriuo vertinamas vienos eksagamglogeno autotemcelio dozės saugumas ir veiksmingumas	2026 m. rugpjūčio 31 d.

Aprašymas	Terminas
tiriamiesiems, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija.	
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo 121 rezultatus, t. y. I/II/III fazės tyrimo, kuriuo vertinamas vienos eksagamglogeno autotemcelio dozės saugumas ir veiksmingumas tiriamiesiems, sergantiems sunkia PA.	2026 m. rugpjūčio 31 d.
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo 151 rezultatus, t. y. III fazės tyrimo, kuriuo vertinamas vienos eksagamglogeno autotemcelio dozės saugumas ir veiksmingumas 2-11 metų vaikams, sergantiems sunkia PA.	2027 m. gruodžio 31 d.
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi pateikti tarpinius tyrimo 161 rezultatus, t. y. IIIb fazės tyrimo, kuriuo vertinamas vienos eksagamglogeno autotemcelio dozės saugumas ir veiksmingumas tiriamiesiems, sergantiems nTPT ir sunkia PA.	2027 m. gruodžio 31 d.
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi pateikti galutinius tyrimo 171 rezultatus, t. y. III fazės tyrimo, kuriuo vertinamas vienos eksagamglogeno autotemcelio dozės saugumas ir veiksmingumas tiriamiesiems, sergantiems sunkia β^S/β^C genotipo PA.	2032 m. birželio 30 d.
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi atlikti ir pateikti tarpinius tyrimo, pagrįsto registro duomenimis, rezultatus pagal sutartą protokolą.	Tarpinė ataskaita: 2027 m. gruodžio 31 d. Progreso ataskaitos: su kasmetiniu atnaujinimu
Siekdamas patvirtinti eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumą ir saugumą 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir sunkia pjautuvine anemija (PA), registruotojas turi pateikti tarpinius tyrimo 131, t. y. ilgalaikio tolesnio stebėjimo atvirojo tyrimo, kuriame vertinamas 15 metų vartojamo eksagamglogeno autotemcelio veiksmingumas ir saugumas nuo transfuzijos priklausoma β -talasemija (nTPT) ir sunkia pjautuvine anemija (PA) sergantiems pacientams, kurie ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose buvo gydomi eksagamglogeno autotemceliu, rezultatus.	Tarpinės ataskaitos: 2026 m. rugpjūčio 31 d. ir 2029 m. rugpjūčio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Casgevy 4-13 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
eksagamglogeno autotemcelis (CD34⁺ ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus CD34⁺ ląstelės, redaguotos *BCL11A* geno specifinio eritroidų stipriklio srityje.
Kiekviena flakone yra 4-13 × 10⁶ ląstelių/ml.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

CryoStor CS5 (sudėtyje yra dimetilsulfoksido ir dekstrano 40). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

1,5-20 ml viename flakone

Flakonų skaičius ir CD34⁺ ląstelių kiekis viename flakone šiam pacientui nurodyti partijos informaciniame lape.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti flakonus dėžutėje $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$, kol bus pasiruošta atšildyti ir skirti. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1787/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento ID:
Vardas:
Pavardė:
Paciento gimimo data:
COI ID:
Partija
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Casgevy $4-13 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija
eksagamglogeno autotemcelis (CD34⁺ ląstelės)
Tik leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Paciento ID:
Vardas:
Pavardė:
Paciento gimimo data:
COI ID:
Partija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,5-20 ml viename flakone
Flakonų skaičius ir CD34⁺ ląstelių kiekis viename flakone šiam pacientui nurodyti partijos
informaciniame lape.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

INFORMACIJA PARTIJOS INFORMACINIAME LAPE (LIS), PRIDEDAMAME PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Casgevy 4-13 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
eksagamlogeno autotemcelis (CD34⁺ ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės žmogaus CD34⁺ ląstelės, redaguotos *BCL11A* geno specifinio eritroidų stipriklio srityje.
Kiekviename flakone yra 4-13 × 10⁶ ląstelių/ml.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

3. VAISTINIO PREPARATO KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ

Informacija apie tiekiamą (-as) partiją (-as):

Partijos numeris	COI	SEC	DIN (išvardyti visus rinkinius)	Flakonų skaičius	Bendras tūris (ml)	Vaisto preparato CD34 ⁺ koncentracija (× 10 ⁶ ląstelių/ml)	Bendras CD34 ⁺ ląstelių kiekis (× 10 ⁶)

	Dozei reikalingų flakonų skaičius	Dozė (× 10 ⁶ CD34 ⁺ ląstelių/kg)
Iš viso		

Šioje pakuotėje esanti (-čios) švirkšto (-ų) etiketė (-s): [Kiekvienam flakonui atspausdinta viena švirkšto etiketė.]

Paciento ID:
Vardas:
Pavardė:
Paciento gimimo data:
COI ID:
Serijs

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik leisti į veną.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsaugokite šį dokumentą ir pasirūpinkite, kad su juo būtų galima susipažinti ruošiantis vartoti Casgevy.
Tik autologiniam vartojimui.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti flakonus dėžutėje $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$, kol bus pasiruošta atšildyti ir skirti. Jeigu dozę sudaro keli flakonai, atšildykite ir suleiskite po vieną flakoną. Atšildę pakartotinai nebeužšaldykite.

7. TINKAMUMO DATA IR KITA SU SERIJA SUSIJUSI INFORMACIJA

Tinka iki

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

SEC:
Paciento ID:
Vardas:
Pavardė:
Paciento gimimo data:
COI ID:
DIN:

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1787/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui arba prižiūrinčiajam asmeniui

Casgevy 4 - 13×10^6 ląstelių/ml infuzinė dispersija eksagamglogeno autotemcelis (CD34⁺ ląstelės)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Casgevy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Casgevy
3. Kaip Casgevy gaminamas ir vartojamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Casgevy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Casgevy ir kam jis vartojamas

Kas yra Casgevy

Casgevy yra genų terapijos produktas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos eksagamglogeno autotemcelio.

Casgevy pagamintas specialiai Jums iš Jūsų kraujo kamieninių ląstelių. Kraujo kamieninės ląstelės gali pavirsti kitomis kraujo ląstelėmis, įskaitant raudonąsias kraujo ląsteles, baltąsias kraujo ląsteles ir kraujo trombocitus. Šios ląstelės paaimamos iš Jūsų kraujo, tada genetiškai modifikuojamos ir lignoninėje vėl suleidžiamos Jums kaip transplantatas.

Kam Casgevy vartojamas

Casgevy gydomi:

- **12 metų ir vyresni žmonės, sergantys beta-talasemija**, kuriems reikia reguliariai atlikti kraujo perpylimą (nuo transfuzijos priklausoma talasemija [nTPT]). Žmonių, sergančių nTPT, organizme dėl geno defekto gaminama nepakankamai hemoglobino – kraujyje esančio baltymo, kuris po organizmą išnešioja deguonį. Tai sukelia anemiją ir jiems reikia reguliariai perpilti kraują;
- **12 metų ir vyresni žmonės, sergantys pjautuvine anemija (PA)**, kuriems dažnai pasireiškia skausmingos krizės (vadinamos vazookliuzinėmis krizėmis arba VOK). PA sergančių žmonių organizme esantis hemoglobinas yra kitos formos (pjautuvinių ląstelių hemoglobinas arba HbS) nei kitų žmonių organizme dėl geno defekto. Dėl HbS gaminamos nenormalios pjautuvo formos raudonosios kraujo ląstelės, kurios sulimpa ir negali lengvai judėti kraujagyslėmis. Tai gali skatinti kraujagyslių užsikimšimą ir taip sukelti VOK.

Kaip Casgevy veikia

Casgevy didina tam tikro tipo hemoglobino, vadinamo hemoglobinu F (*fetaliniu hemoglobinu* arba HbF), gamybą. Esant didesnei HbF koncentracijai gerėja raudonųjų kraujo ląstelių gamyba bei veikimas. Dėl to nTPT sergantiems žmonėms gali nereikėti perpilti kraujo ir pjautuvine anemija sergantiems žmonėms VOK gali nepasireikšti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Casgevy

Casgevy skirti draudžiama:

- **jeigu yra alergija eksagamglogeno autotemceliui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra alergija bet kuriai pagalbinei vaistų**, kurie jums bus skiriami ruošiant Jus gydymui Casgevy, **medžiagai** (žr. 3 skyrių).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš šių punktų arba jeigu abejojate, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui**. Jeigu Jums yra alergija bet kuriam iš šių vaistų, gydymas Jums nebus skiriamas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Casgevy.

Prieš pradėdant gydymą Casgevy:

- Prieš leidžiant Casgevy, Jums bus skirti **dvių kitų tipų vaistai**. Daugiau informacijos apie šiuos vaistus pateikiama 3 skyriuje.
 - **Mobilizacijos vaistas (-ai)**, skirtas (-i) kraujo kamieninėms ląstelėms iš kaulų čiulpų į kraujotaką pernešti, kad jas būtų galima surinkti ir pagaminti Casgevy. Šis etapas truks 2-6 dienas.
 - **Kondicionavimo vaistas** Jums bus skiriamas prieš pat Jums skiriant Casgevy. Taip kaulų čiulpuose padaroma vietos naujoms kraujo ląstelėms augti po gydymo Casgevy.
- Gydytojas aptars **galimą kondicionavimo vaisto poveikį vaisingumui**. Žr. toliau skirsnyje „Vyrų ir moterų vaisingumas“.
- PA sergantiems pacientams gali būti sunkiau perkelti kamienines kraujo ląsteles iš kaulų čiulpų, todėl ir jas surinkti, palyginti su nTPT sergančiais žmonėmis. Todėl PA sergantiems žmonėms gali reikėti daugiau mobilizacijų ir rinkimų nei nTPT sergantiems žmonėms.

Po gydymo Casgevy:

- Kurį laiką, kol Casgevy įsitvirtins kaulų čiulpuose, Jūsų organizme bus mažiau kraujo ląstelių. Tarp jų yra:
 - mažas trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti), kiekis. Mažas trombocitų kiekis gali sukelti kraujavimą.
Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra bet kokie iš šių mažo trombocitų kiekio požymiai: stiprus galvos skausmas, nenormalus kraujosruvų atsiradimas, ilgalaikis kraujavimas arba kraujavimas be sužalojimo, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenų, kraujas šlapime, išmatose arba vėmimas ar kosėjimas krauju;
 - mažas neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių, kurios paprastai saugo nuo infekcijų), kiekis. Mažas neutrofilų kiekis gali padidinti infekcijų tikimybę.
Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra bet kokie iš šių mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio požymiai: karščiavimas, šaltkrėtis arba kiti infekcijų požymiai, pvz., gerklės skausmas, kosulys arba dusulys, skausmas arba deginimas šlapinantis, dažnas šlapinimasis arba viduriavimas.
- Gydytojas stebės kraujo ląstelių kiekį ir, jeigu reikės, skirs gydymą. Gydytojas Jus informuos, kada Jūsų trombocitų ir neutrofilų kiekis vėl bus saugus.
- Gydytojas stebės kraujo ląstelių kiekį ir bendrą sveikatos būklę, kad tyrėjai geriau suprastų ilgalaikį Casgevy poveikį.
- Kai kuriems pacientams hemoglobino koncentracija gali būti mažesnė už įprastai tikėtiną pagal jų amžių ir lytį.
- Po gydymo Casgevy yra teorinė kraujo vėžio (mielodisplazijos, leukemijos arba limfomos) rizika, nors Casgevy tyrimų metu jo nenustatyta. Gydytojas 15 metų bent kartą per metus tikrins, ar Jums nėra kraujo vėžio požymių.

- Casgevy pagalbinės medžiagos, vadinamos dimetilsulfoksidu (DMSO), dekstranu 40 ir Cas9, gali sukelti sunkias alergines reakcijas. Gydytojas Casgevy metu ir paskui gydytojas arba slaugytojas stebės, ar Jums nėra alerginės reakcijos požymių ir simptomų. Taip pat žr. 2 skyriuje „Casgevy sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.
- Testuojama, ar Casgevy nėra infekciją sukeliančių mikrobus, tačiau maža infekcijos rizika išlieka. Gydytojas arba slaugytojas stebės, ar Jums nėra infekcijų požymių ir simptomų ir, jei reikia, skirs gydymą.
- Casgevy gydyti pacientai **negali būti** kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos **donorais**.
- Casgevy pagamintas iš Jūsų ląstelių ir skiriamas tik Jums. Informaciją apie ląstelių pagrindo vaistinius preparatus reikia saugoti ligoninėje, kurioje buvote gydomi, 30 metų. Jų saugoma informacija apims Jūsų vardą ir pavardę, vaistinio preparato pavadinimą ir Jums skirtą Casgevy partijos (-ų) numerį (-ius).

Jeigu gydymo Casgevy negalima baigti arba jis yra nesėkmingas

Jeigu Casgevy negalima skirti po kondicionavimo vaisto arba jeigu modifikuotos kraujo kamieninės ląstelės neprigyja organizme, gydytojas gali nuspręsti suleisti Jums į veną Jūsų pagalbinės ląsteles (Jūsų pačių originalias ir negydytas kraujo kamienines ląsteles), kurios surenkamos ir laikomos prieš pradedant gydymą (žr. 3 skyrių). Jeigu Jums suleidžiamos pagalbinės ląstelės, gydymas Jums nebus naudingas ir Jums vis tiek reikės gydyti nTPT arba PA.

Jaunesni kaip 12 metų vaikai

Casgevy draudžiama skirti jaunesniems kaip 12 metų vaikams. Kol kas nežinoma, ar Casgevy yra saugus ir veiksmingas šiems vaikams.

Kiti vaistai ir Casgevy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nevartokite vaistų, kurie pašalina iš organizmo geležį (chelatorius, pvz., deferoksamino, deferiprono ir [arba] deferasirokso) bent 7 dienas iki kondicionavimo vaisto skyrimo. Gydytojas nurodys Jums, ar galite ir kada galite pradėti vartoti šiuos vaistus po gydymo Casgevy.

Nevartokite kitų vaistų pjautuvinei anemijai gydyti (pvz., hidroksiurėjos / hidroksikarbamido, krizanlizumabo arba vokselotoro) bent 8 savaites iki mobilizacijos ir kondicionavimo vaistų skyrimo. Gydytojas nurodys Jums, ar galite ir kada galite pradėti vartoti šiuos vaistus po gydymo Casgevy.

Vakcinomis, vadinamomis „gyvosiomis vakcinomis“, negalima skiepyti bent 6 savaites prieš skiriant kondicionavimo vaistą, vartojamą ruošiantis gydymui Casgevy, taip pat po gydymo, kol atsigauja Jūsų imuninė sistema (organizmo gynybos sistema). Jeigu Jus reikia paskiepyti, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Šio gydymo negalima skirti nėštumo metu dėl galimo kondicionavimo vaisto poveikio. Casgevy poveikis nėščiųs moterims nežinomas. Po Casgevy skyrimo pasakykite gydytojui apie nėštumą.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia po gydymo Casgevy, **nedelsdami pasitarkite su gydytoju**.

Jeigu esate moteris, galinti pastoti, prieš pradedant vartoti mobilizacijos ir kondicionavimo vaistus, **Jums bus atliktas nėštumo testas**, siekiant įsitikinti, kad nesate nėščia.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Jeigu esate moteris, galinti pastoti, arba vyras, galintis pradėti vaiką, **turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą** nuo mobilizacijos gydymo pradžios ir **bent 6 mėnesius** po Casgevy skyrimo. Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų.

Žindymas

Kondicionavimo metu žindymą reikia sustabdyti dėl galimo kondicionavimo vaisto poveikio.

Nežinoma, ar pagalbinės Casgevy medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną. Gydytojas su Jumis aptars žindymo naudą kūdikiui, palyginti su galima gydymo rizika.

Vyrų ir moterų vaisingumas

Po kondicionavimo vaisto skyrimo Jums gali nepavykti pastoti arba pradėti vaiko. **Prieš gydymą turite aptarti Jums tinkamus variantus su gydytoju.** Tarp jų gali būti reprodukcinės medžiagos (pvz., kiaušinėlių, spermos) laikymas panaudoti vėliau.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mobilizacijos vaistas ir kondicionavimo vaistai, vartojami prieš gydymą Casgevy, gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Jeigu juntate svaigulį, nuovargį arba blogai jaučiatės, nevairuokite, nenaudokite mechanizmų ir neužsiimkite veikla, kuri reikalauja budrumo.

Casgevy sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Viename šio vaisto flakone yra maždaug 5,3-70 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,3-4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Bendras vieną dozę sudarančių flakonų skaičius kiekvienam pacientui skiriasi.

Viename šio vaisto mililitre yra maždaug 50 mg DMSO. Žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

3. Kaip Casgevy gaminamas ir vartojamas

Casgevy skiriamas tik vieną kartą.

Casgevy gali skirti tik įgaliotame gydymo centre (specializuotoje ligoninėje) gydytojai, turintys kamieninių ląstelių transplantavimo ir tokiais kraujo sutrikimais, kaip nTPT ir PA, sergančių pacientų gydymo patirties.

1 ETAPAS: Prieš pradedant gydymą Casgevy, gydytojas Jums skirs **mobilizacijos vaistą**. Šis vaistas perneša kraujo kamienines ląsteles iš Jūsų kaulų čiulpų į kraujotaką. Tada ląstelės surenkamos aparate, kuris atskiria skirtingas kraujo ląsteles (tai vadinama *afereze*). Visas šis etapas gali būti taikomas ne vieną kartą. Kiekvienas rinkimo etapas trunka vieną savaitę.

Taip pat surenkamos ir saugomos ligoninėje „**pagalbinės ląstelės**“. Tai yra Jūsų esamos kraujo kamieninės ląstelės, jos laikomos negydamos tam atvejui, jeigu gydymo eigoje iškils problema. Žr. pirmiau esančiame 2 skirsnyje „*Jeigu gydymo Casgevy negalima baigti arba jis yra nesėkmingas*“.

2 ETAPAS: Jūsų kraujo kamieninės ląstelės bus nusiųstos į gamybos vietą, kur jos **naudojamos Casgevy pagaminti**. Nuo Jūsų ląstelių surinkimo gamybai iki Casgevy testavimo prieš grąžinant jį gydytojui gali praeiti iki 6 mėnesių.

3 ETAPAS: Prieš pat kamieninių ląstelių transplantaciją gydytojas ligoninėje Jums skirs **kondicionavimo vaistą**. Šis etapas truks maždaug 2-6 dienas, tai paruoš Jus gydymui pašalinant ląsteles iš kaulų čiulpų, kad jas būtų galima pakeisti modifikuotomis Casgevy ląstelėmis. Jums suleidus šį vaistą, Jūsų kraujo ląstelių kiekis sumažės iki labai mažo kiekio (žr. 4 skyrių). Šio etapo metu liksite ligoninėje iki Casgevy infuzijos.

4 ETAPAS: Vieno arba kelių Casgevy flakonų turinys bus suleistas injekcija į veną per centrinę venos kateterį. Centrinės venos kateteriai yra ploni, lankstūs vamzdeliai, kuriuos gydytojas įkiša į didelę veną, kad būtų pasiekta kraujotaka. Su kateteriais susijusi rizika yra infekcijos ir kraujo krešulių susidarymas. Gydytojas ir slaugytojai stebės, ar Jums nepasireiškia centrinės venos kateterių komplikacijų. Visos injekcijos bus atliktos maždaug per kelias valandas. Po Casgevy injekcijų liksite ligoninėje, kad sveikatos priežiūros specialistų komanda galėtų atidžiai stebėti Jūsų sveikimą. Tai gali trukti maždaug 2 mėnesius, bet šis laikas gali skirtis. Gydytojas nuspręs, kada galėsite vykti namo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju dėl galimo šalutinio poveikio.

Tam tikras šalutinis poveikis yra susijęs su mobilizacijos vaistu ir kondicionavimo vaistu. Taip pat turite perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius.

Toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis gali pasireikšti per pirmąsias kelias dienas arba savaites po gydymo, tačiau gali pasireikšti ir daug vėliau.

- Skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje po šonkauliais, pageltę akys arba oda, greitas svorio augimas, rankų, kojų ir pilvo patinimas bei pasunkėjęs kvėpavimas.

Tai gali būti sunkios kepenų būklės, vadinamos venookliuzine liga, požymiai.

- Sunkus galvos skausmas, nenormalus kraujosruvų atsiradimas, ilgalaikis kraujavimas arba kraujavimas be sužalojimo, pvz., kraujavimas iš nosies, kraujavimas iš dantenu, kraujas šlapime, išmatose arba vėmimas ar kosėjimas krauju.

Tai gali būti trombocitopenijos (mažo trombocitų kiekio) požymiai, tai gali mažinti kraujo gebėjimą krešėti ir gali sukelti kraujavimą.

- Karščiavimas, šaltkrėtis arba infekcijos.

Tai gali būti neutropenijos (mažo baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, kurie kovoja su infekcijomis) požymiai.

Pasireiškus bet kuriam pirmiau nurodytam šalutiniam poveikiui, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis, būdingas mobilizacijos vaistui ir ląstelių rinkimui

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- raumenų arba kaulų skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- plaučių būklė su staigaus krūtinės skausmo, karščiavimo, pasunkėjusio kvėpavimo simptomais ir skysčių kaupimosi plaučiuose požymiais krūtinės rentgenogramoje sergant pjautuvine anemija (ūminis krūtinės sindromas);
- skausminga pjautuvinių ląstelių krizė (pjautuvinė anemija su krize);
- karščiavimas;
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukocitozė);
- viduriavimas;
- burnos ir gerklės skausmas;
- burnos tirpimas;
- sąnarių skausmas;
- bendras skausmas;
- nuovargio pojūtis;

- mažas kalio kiekis kraujyje (hipokalemija);
- mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemija);
- didelis fosfato kiekis kraujyje (hiperfosfatemija).

Kitas šalutinis poveikis, būdingas kondicionavimo vaistui

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas mažo neutrofilų (baltųjų kraujo ląstelių) kiekio laikotarpiu (febrilinė neutropenija);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
- mažas limfocitų, t. y., tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, kiekis (limfopenija);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija);
- mažas kalio kiekis kraujyje (hipokalemija);
- didelis fosfato kiekis kraujyje (hiperfosfatemija);
- mažas magnio kiekis kraujyje (hipomagnezemija);
- mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemija);
- skysčių susilaikymas;
- galvos skausmas;
- karščiavimas;
- nuovargio pojūtis;
- kraujavimas iš nosies;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- skrandžio gleivinės uždegimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- burnos ir gerklės skausmas;
- gleivinės, pvz., dantenų, uždegimas (mukozitas);
- sumažėjęs apetitas;
- svorio kritimas;
- raumenų arba kaulų skausmas;
- sausa oda;
- pleiskanojanti oda;
- pakitusi odos ir nagų spalva;
- kraujo dėmelės po oda;
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas (alopecija);
- didelis bilirubino, raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto, kiekis kraujyje, galintis sukelti odos ir akių pageltimą, kiekis (hiperbilirubinemija);
- padidėjęs kepenų fermento aktyvumas kraujyje (alaninaminotransferazė).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- grupė į pneumoniją panašių simptomų, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys ir kvėpavimo sutrikimai, kurie pasireiškia be infekcijos požymių plaučiuose (idiopatinės pneumonijos sindromas);
- plaučių negebėjimas pernešti deguonies į kraują (kvėpavimo nepakankamumas);
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- kraujo infekcija (sepsis);
- infekcija kraujyje, sukelta bakterijų *Klebsiella* (*Klebsiella* sukeltas sepsis);
- plaučių uždegimas (pneumonija);
- burnos infekcija, sukelta grybelio (burnos kandidozė);
- plaukų folikulų infekcija (folikulitas);
- padažnėjęs širdies plakimas (tachikardija);

- padidėjęs kepenų fermentų (aspartataminotransferazės, gamaglutamiltransferazės) aktyvumas kraujyje;
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- mažas deguonies kiekis kraujyje (hipoksija);
- padidėjusios kepenys;
- padidėjusi blužnis;
- nervo pažeidimas rankose ir (arba) kojose, sukeliantis skausmą arba tirpimą, deginimą ir dilgčiojimą (periferinė neuropatija);
- nervų sutrikimai, sukeliantys skausmą arba tirpimo, deginimo ir dilgčiojimo pojūtį (periferinė sensorinė neuropatija);
- nervo skausmas;
- sutrikęs skonio pojūtis;
- neryškus matymas;
- akių sausumas;
- karščio pylimas;
- kosulys;
- nevirškinimas;
- liga, kai skrandžio rūgštis pakyla virš skrandžio į stemplę arba virškinimo traktą (gastroezofaginio reflukso liga);
- dantenų kraujavimas (kraujavimas iš dantenų);
- gerklės skausmas;
- rijimo sutrikimas;
- storosios žarnos uždegimas, sukeliantis skausmą ir viduriavimą (kolitas);
- stemplės uždegimas (ezofagitas);
- kraujas vėmaluose;
- rektalinis kraujavimas;
- skrandžio ir virškinimo trakto uždegimas;
- burnos opos;
- bendras skausmas;
- skausmingas šlapinimasis;
- kraujas šlapime;
- nėra mėnesinių;
- kraujavimas tarp mėnesinių ciklų;
- nereguliarios mėnesinės;
- išorinių lytinių organų ir makšties skausmas;
- ankstyva menopauzė;
- savorio augimas;
- kraujosruvų atsiradimas;
- niežėjimas;
- odos paraudimas;
- odos įpjovimai arba įbrėžimai;
- mažas visų tipų kraujo ląstelių kiekis (pancitopenija);
- mažas retikulocitų, t. y., tam tikro tipo nebrandžių raudonųjų kraujo ląstelių, kiekis (retikulocitopenija);
- kraujavimas smegenų srityje, dalyvaujančioje ir pusiausvyroje ir koordinacijoje (smegenėlių hemoragija);
- nenormalus skysčio, kuris supa galvos ir nugaros smegenis, kaupimasis (hidrocefalija);
- mažas kraujo baltymo albumino kiekis (hipoalbuminemija);
- mažas kalcio kiekis kraujyje (hipokalcemija);
- sąnarių skausmas;
- ilgesnis kraujo krešėjimo laikas;
- didesnis uždegimo aktyvumo rodiklio (C reaktyviojo baltymo) kiekis;
- ilgesnis laikas, kol transplantuotos ląstelės pradeda augti ir gaminti normalias kraujo ląsteles (uždelstas prigijimas).

Kitas šalutinis poveikis, būdingas Casgevy

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- imuninės sistemos sutrikimas (hemofagocitinė limfohistiocitozė) buvo tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių (histiocitų ir limfocitų) kaupimasis organuose, sukeliantis per didelį uždegimą ir audinių nykimą. Tarp simptomų gali būti karščiavimas, kurį sukėlė ne infekcija ir kuris nereaguoja į antibiotikus, padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, kvėpavimo sutrikimai, lengvas kraujosruvų atsiradimas, žemas kraujospūdis, inkstų sutrikimai ir širdies sutrikimai;
- pasunkėjęs kvėpavimas, dėl kurio kvėpavimui palengvinti gali reikėti deguonies, kartais su skausmu krūtinėje, karščiavimu, šaltkrėčiu arba kosuliu (ūminis respiracinio distreso sindromas);
- grupė į pneumoniją panašių simptomų, pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, kosulys ir kvėpavimo sutrikimai, kurie pasireiškia be infekcijos požymių plaučiuose (idiopatinės pneumonijos sindromas);
- padažnėjęs širdies plakimas (tachikardija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija);
- mažas kalcio kiekis kraujyje (hipokalcemija);
- galvos skausmas;
- tirpimo, dilgčiojimo arba dygsėjimo pojūčiai (parestezija);
- kraujavimas iš nosies;
- išbėrimas;
- kraujo dėmelės po oda;
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- ilgesnis laikas, kol transplantuotos ląstelės pradeda augti ir gaminti normalias kraujo ląsteles (uždelstas prigijimas);
- reiškiniai, pvz., šaltkrėtis ir padažnėjęs širdies plakimas Casgevy infuzijos metu (su infuzija susijusios reakcijos).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, **pasakykite gydytojui arba slaugytojui**. Jeigu bet kuris šis šalutinis poveikis pasunkėjo, **nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui**.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Casgevy

Ši informacija skirta tik gydytojams ir slaugytojams.

Kadangi šį vaistą skirs kvalifikuotas gydytojas arba slaugytojas, jie atsako už tinkamą vaisto laikymą iki jo vartojimo ir vartojimo metu, taip pat už tinkamą jo tvarkymą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvieno flakono nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikykite užšaldytą -135 °C arba žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip dvejus metus. Flakoną (-us) laikykite dėžutėje, kol bus pasiruošta atšildyti. Atšildykite po vieną flakoną. Neatšildykite, kol

nebūsite pasirengę infuzuoti. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti. Atšildę laikykite kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) ir infuzuokite per 20 minučių.

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Casgevy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra eksagamglogeno autotemcelis. Kiekviename Casgevy ml yra $4-13 \times 10^6$ ląstelių (kraujo kamieninių ląstelių).
- Pagalbinės medžiagos yra tirpalas, naudojamas užšaldytoms ląstelėms konservuoti, kurio sudėtyje yra natrio, dimetilsulfoksido (DMSO) ir dekstrano 40. Žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Casgevy“.

Casgevy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Casgevy yra pusiau skaidri infuzinė dispersija. Casgevy tiekiamas flakonuose, kuriuose yra po 1,5-20 ml. Vienas arba keli flakonai supakuoti į dėžutę. Vienoje dėžutėje gali būti iki 9 flakonų. Flakonų skaičius priklauso nuo kiekvieno paciento dozės. Jūsų dozę gali sudaryti keli flakonai ir dėžutės.

Ant kiekvienos dėžutės ir flakono yra išspausdinti Jūsų vardas, pavardė ir gimimo data, taip pat koduota informacija, identifikuojanti Jus kaip numatytą gavėją.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šią PCS.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Casgevy skirtas tik autologiniam vartojimui. Negalima imti vaistinio preparato mėginių, jį keisti arba švitinti. Švitinant vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Casgevy, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Casgevy gavimas ir laikymo sąlygos

- Casgevy transportuojamas į gydymo centrą transportavimo kriogeniniame inde.
- Patvirtinkite paciento identifikatorius ant vaistinio preparato etiketės (-čių) ir partijos informaciniame lape (*LIS*).
- Laikykite skysto azoto garuose $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$, kol bus pasiruošta atšildyti ir skirti.

Pasiruošimas prieš vartojimą

- Koordinuokite Casgevy atšildymo ir infuzijos laiką. Patvirtinkite infuzijos laiką iš anksto ir koreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad kai pacientas bus pasiruošęs, Casgevy būtų galima infuzuoti, nes Casgevy reikia suleisti per 20 minučių nuo flakono atšildymo. Atšildykite ir infuzuokite po vieną flakoną.
- Prieš atšildydami patvirtinkite, kad paciento tapatybė atitinka paciento informaciją ant Casgevy flakono (-ų). Jeigu informacija konkretaus paciento duomenų etiketėje neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Casgevy flakonų atšildyti negalima.
- Casgevy dozė gali būti viename arba keliuose konkrečiam pacientui skirtame (-uose) kriogeninio konservavimo flakone (-uose). Naudodami pridedamą partijos informacinį lapą (*LIS*), peržiūrėkite, ar yra visi flakonai ir ar nė vieno flakono tinkamumo laikas nėra pasibaigęs.
- Pasiruoškite atšildymui reikalingas priemones ir iš flakono (-ų) įtraukite vaistinio preparato. Šios priemonės, išskyrus vandens vonelę, yra vienkartinės. Pasiruoškite pakankamai priemonių kiekvienam flakonui, kurio turinį reikia suleisti:
 - vandens vonelė;
 - alkoholiu suvilgyti tamponai;
 - flakono adapteris (leidžiantis įtraukti be adatos);
 - 18 mikronų nerūdijančio plieno filtras;
 - 30 ml švirkštas su Luerio tipo antgaliu;
 - natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas (kiekvienam flakonui reikia 5-10 ml);
 - 10 ml švirkštas su Luerio tipo antgaliu praskalavimui natrio chlorido tirpalu.

Casgevy flakonų atšildymas

- Jeigu dozę sudaro keli flakonai, atšildykite ir suleiskite po vieną flakoną. Kol atšildomas flakonas, likę flakonai turi likti kriogeninio konservavimo inde $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Kiekvieną flakoną atšildykite $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ naudodami vandens vonelę. Užtikrinkite, kad vandens vonelės temperatūra neviršytų $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Kiekvieną flakoną atšildykite laikydami už flakono kakliuko, švelniai pasukiodami pagal ir prieš laikrodžio rodyklę. Tai gali trukti nuo 10 iki 15 minučių. Atšildydami nepalikite flakono be priežiūros.
- Atšildymas baigiamas, kai flakone nebematyti ledo kristalų.

- Atšildę iš karto išimkite flakoną iš vandens vonelės.
- Atšildytas vaistinis preparatas turi atrodyti kaip skaidri ląstelių suspensija, kurioje nėra pašalinių dalelių.
- Infuzuokite per 20 minučių nuo atšildymo.
- Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti.

Casgevy skyrimas

Casgevy skirtas tik autologiniam vartojimui. Paciento tapatybė turi atitikti paciento identifikatorių ant Casgevy flakono (-ų). Jeigu informacija konkretaus paciento duomenų etiketėje neatitinka ketinamo gydyti paciento duomenų, Casgevy infuzuoti negalima.

Paciento dozę gali sudaryti keli flakonai. Reikia skirti visų flakonų turinį. Reikia infuzuoti visą kiekvieno pateikiamo flakono turinį. Jeigu pateikiamas ne vienas flakonas, **suleiskite visą kiekvieno flakono turinį ir tik tada pereikite prie kito flakono atšildymo ir infuzavimo.**

1. Flakono adapterio ir filtro prijungimas

- Nuimkite flakono dangtelio nuplėšiamąjį žiedą; nuvalykite pertvarą alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Nuimkite dangtelį nuo adapterio smaigalio.
- Abiejų rankų nykščiais ir smiliais stumkite adapterį į flakono pertvarą tolygiai spausdami, kol išgirsite vieną spragtelėjimą.
- Traukite adapterį, kol pajusite, kad jis užsifiksavo.
- Prijunkite filtrą prie flakono adapterio.

2. Casgevy ištraukimas iš flakono

- Prijunkite tuščią 30 ml švirkštą prie filtro.
- Įtraukite visą flakone esančio vaistinio preparato turinį.
- Atjunkite vaistiniu preparatu užpildytą švirkštą nuo filtro ir atidėkite.
- Įtraukite 5-10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo į tuščią 10 ml švirkštą.
- Prijunkite natrio chloridu užpildytą švirkštą prie filtro.
- Suleiskite natrio chlorido tirpalą ir atjunkite tuščią švirkštą nuo filtro. Tuščią švirkštą išmeskite.
- Prijunkite vaistiniu preparatu užpildytą švirkštą prie filtro.
- Įtraukite flakono turinį į vaistinio preparato švirkštą, tada atjunkite švirkštą nuo filtro.
- Galima nulupti pasirenkamą vaistinio preparato / paciento identifikatoriaus etiketę nuo partijos informacinio lapo (LIS) ir priklijuoti ant švirkšto prie paciento lovos.

3. Casgevy leidimas per centrinį venos kateterį

- Casgevy reikia suleisti per 20 minučių nuo vaistinio preparato atšildymo.
- Prieš kiekvieno flakono infuziją atlikite dviejų asmenų patvirtinimą ir paciento tapatybės patikrą prie lovos.
- Casgevy skiriamas intraveniniu boliusu.
- Visas Casgevy tūris, suleidžiamas per vieną valandą, neturi viršyti 2,6 ml/kg.
- Infuzuodami Casgevy nenaudokite tarpinio filtro.
- Suleidę kiekvieno Casgevy flakono turinį, praplaukite pirminę liniją natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

Pakartokite pirmiau išvardytus veiksmus su kiekvienu likusiu flakonu.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Casgevy, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Casgevy (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.