I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Casgevy 4–13 × 10^6 šūnu/ml dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Casgevy (eksagamglogēna autotemcels, *exagamglogene autotemcel*) ir ar ģenētiski modificētām autologām $CD34^+$ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekštečšūnas (HCPŠ), kuras *ex vivo* rediģētas ar CRISPR/Cas9 metodi *BCL11A* gēna eritroīdu specifiskajā pastiprinātāja (*enhancer*) rajonā.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs konkrētam pacientam paredzētais Casgevy flakons satur eksagamglogēna autotemcelu no sērijas atkarīgā šūnu frakcijas, kas ir bagātināta ar ģenētiski modificētām autologām CD34+ šūnām, koncentrācijā. Zāles ir iepakotas vienā vai vairākos flakonos, kas kopumā satur dispersiju infūzijai, kurā ir 4–13 × 10^6 šūnas/ml dzīvotspējīgu šūnu frakcijas, kas bagātināta ar $CD34^+$ un suspendēta kriokonservācijas šķīdumā.

Katrs flakons satur no 1,5 līdz 20 ml dispersijas infūzijām.

Zāļu kvantitatīvais sastāvs, ieskaitot ievadīšanai nepieciešamo flakonu skaitu (skatīt 6. apakšpunktu), ir sniegts Zāļu sērijas informācijas lapā (*Lot information sheet*, *LIS*), kas atrodas pārvadāšanai paredzētā kriokonteinera vāciņā.

<u>Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību</u>

Vienā ml šo zāļu ir 50 mg dimetilsulfoksīda (DMSO) vienā ml.

Vienā ml šo zāļu ir 3,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Caurspīdīga šūnu dispersija infūzijām, kas nesatur svešas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Bēta talasēmija

Casgevy ir paredzētas no transfūzijas atkarīgas bēta talasēmijas (TAT) ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuriem būtu piemērota hematopoētisko cilmes šūnu (HCŠ) transplantācija, bet nav pieejams HCŠ donors ar atbilstošu cilvēka leikocītu antigēnu (*human leukocyte antigen*, HLA).

Sirpjveida šūnu anēmija

Casgevy ir paredzētas smagas sirpjveida šūnu anēmijas (SŠA) ārstēšanai pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuriem raksturīgas recidivējošas vazookluzīvās krīzes (VOK) un kuriem būtu piemērota hematopoētisko cilmes šūnu (HCŠ) transplantācija, bet nav pieejams HCŠ donors ar atbilstošu cilvēka leikocītu antigēnu (*human leukocyte antigen,* HLA).

4.2. Devas un ievadīšanas metode

Casgevy drīkst ievadīt kvalificētā ārstniecības centrā ārsts, kuram ir pieredze HCŠ transplantācijas veikšanā un pacientu ar bēta hemoglobinopātiju ārstēšanā un kurš ir apmācīts ievadīt šīs zāles un kontrolēt ar šīm zālēm ārstētos pacientus.

Pirms tiek uzsākta mobilizācija, aferēzes procedūra un mieloablatīvā sagatavošana, jāapstiprina, ka pacientam ir piemērota hematopoētisko cilmes šūnu transplantācija.

Devas

Casgevy ir paredzēts autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana sastāv no vienas devas, kas satur dzīvotspējīgu $CD34^+$ šūnu dispersiju infūzijām vienā vai vairākos flakonos.

Minimālā ieteicamā Casgevy deva ir 3×10^6 $CD34^+$ šūnas/kg ķermeņa masas.

Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā Zāļu sērijas informācijas lapā (*Lot information sheet,* LIS).

Mobilizācija un aferēze

Pacientiem nepieciešams veikt $CD34^+$ HCPŠ mobilizāciju un aferēzi, lai izolētu $CD34^+$ šūnas, kas tiks izmantotas zāļu ražošanai.

Maksimāli jāpalielina šūnu savākšana zāļu ražošanai katra mobilizācijas un aferēzes cikla laikā. Šūnu savākšana zāļu ražošanai jāveic divas dienas pēc kārtas katrā ciklā, ja tas ir klīniski panesams. Zāļu ražošanai ieteicamais kopējais savākto šūnu daudzums ir vismaz 20×10^6 $CD34^+$ šūnas/kg. Savāktās šūnas jānosūta zāļu ražošanai, pat ja nav sasniegts kopējais šūnu daudzums. Turklāt vismaz 2×10^6 $CD34^+$ šūnas/kg ir jāsavāc kā rezerves nemodificētas glābējšūnas. Trešo šūnu savākšanas dienu var izmantot, lai iegūtu rezerves glābējšūnas, ja tas ir nepieciešams.

Ja pēc sākotnējā zāļu ražošanas procesa nav sasniegta minimālā Casgevy deva, pacientam jāveic papildu mobilizācijas un aferēzes cikli, lai iegūtu vairāk šūnu papildu zāļu ražošanai. Starp katriem diviem mobilizācijas un aferēzes cikliem ir jābūt vismaz 14 dienu starplaikam.

No pacienta jāiegūst $\geq 2 \times 10^6$ $CD34^+$ šūnu/kg rezerve ar nemodificētām glābējšūnām un pirms mieloablatīvās sagatavošanas un Casgevy infūzijas ir jāveic to kriokonservācija.

Nemodificētās šūnas var būt nepieciešamas glābējterapijas gadījumā jebkurā no šiem apstākļiem: Casgevy kvalitātes pasliktināšanās pēc mieloablatīvās sagatavošanas uzsākšanas un pirms Casgevy infūzijas; neitrofilu "iedzīvošanās" *(engraftmen*t) neveiksme; vai šūnu iedzīvošanās zudums pēc Casgevy infūzijas.

Klīniskajā pētījumā izmantotās mobilizācijas shēmas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā. Pirms ārstēšanas ar Casgevy skatīt mobilizācijas zāļu aprakstu (-us).

Bēta talasēmija
Pirms aferēzes procedūras pacientiem ieteicams veikt eritrocītu (*red blood cell,* RBC) pārliešanu ar mērķi uzturēt kopējā hemoglobīna (Hb) koncentrāciju ≥ 11 g/dl.

Sirpjveida šūnu anēmija
Pirms aferēzes pacientiem ieteicams veikt RBC apmaiņu vai vienkāršu(-as) pārliešanu(-as) ar mērķi uzturēt hemoglobīna S (HbS) līmeni < 30% no kopējā Hb, vienlaikus saglabājot kopējo Hb koncentrāciju ≤ 11 g/dl.

Slimību modificējoša terapija (piemēram, hidroksiurīnviela/hidroksikarbamīds, krizanlizumabs, vokselotors) jāpārtrauc 8 nedēļas pirms plānotās mobilizācijas un sagatavošanas sākuma.

Pacientiem ar sirpjveida šūnu anēmiju mobilizācijai nedrīkst ievadīt granulocītu kolonijstimulējošo faktoru (*granulocyte-colony stimulating factor,* G-CSF).

<u>*Sagatavošana pirms terapijas*</u>

Pirms Casgevy infūzijas jāveic pilna mieloablatīvā sagatavošana. Sagatavošanu nedrīkst uzsākt, kamēr kvalificētajā ārstniecības centrā nav saņemts pilnīgs flakonu komplekts, kas veido pilnu Casgevy devu, un kamēr nav apstiprināta nemodificētu $CD34^+$ šūnu rezerves pieejamība. Klīniskajā pētījumā izmantotās sagatavošanas shēmas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā. Pirms ārstēšanas skatīt mieloablatīvās sagatavošanas zāļu aprakstu(-us).

Bēta talasēmija
Pacientiem ieteicams uzturēt kopējo hemoglobīna (Hb) koncentrāciju ≥11 g/dl 60 dienas pirms mieloablatīvās sagatavošanas.

Sirpjveida šūnu anēmija
Pacientiem ieteicams veikt RBC apmaiņu vai vienkāršu(-as) pārliešanu(-as) vismaz 8 nedēļas pirms mieloablatīvās sagatavošanas uzsākšanas ar mērķi uzturēt HbS līmeni < 30% no kopējā Hb, vienlaikus saglabājot kopējo Hb koncentrāciju ≤ 11 g/dl. Uzsākot eritrocītu apmaiņu vai vienkāršu pārliešanu, jāpārtrauc slimību modificējošo terapiju (piemēram, hidroksiurīnvielas/hidroksikarbamīda, krizanlizumaba, vokselotora) lietošana.

Vismaz 7 dienas pirms mieloablatīvās sagatavošanas ir jāpārtrauc dzelzs helātu terapija.

Jāapsver arī krampju profilakse. Informāciju par zāļu mijiedarbību skatīt mieloablatīvās sagatavošanas zāļu aprakstā.

Saskaņā ar iestādes vadlīnijām jāapsver aknu vēnu oklūzijas slimības (VOS)/aknu sinusoidālās obstrukcijas sindroma profilakse.

Pirms mieloablatīvās sagatavošanas jāpārbauda, vai ir pieejams pilns flakonu komplekts, kas veido Casgevy devu, un nemodificētas glābējšūnas. Skatīt sērijas informācijas lapu (LIS), kas pievienota zāļu sūtījumam, lai pārliecinātos par flakonu skaitu un kopējo Casgevy devu.

Premedikācija

Lai mazinātu infūzijas reakcijas iespējamību, pirms Casgevy infūzijas ieteicama premedikācija ar paracetamolu un difenhidramīnu vai līdzvērtīgām zālēm saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Īpašas pacientu grupas

35 gadus veci un vecāki pacienti

Casgevy nav pētītas pacientiem > 35 gadu vecumā. Casgevy drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta. Ieguvums no terapijas konkrētajiem pacientiem jāvērtē attiecībā pret risku, kas saistīts ar HCŠ transplantāciju.

Nieru darbības traucējumi

Casgevy nav pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas definēti kā aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums < 60 ml/min/1,73 m^2. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Casgevy nav pētītas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Casgevy drošums un efektivitāte < 12 gadus veciem pacientiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Cilvēka imūndeficīta vīrusa (human immunodeficiency virus, HIV), B hepatīta vīrusa (hepatitis B virus HBV) vai C hepatīta vīrusa (hepatitis C virus HCV) seropozitīvi pacienti

Casgevy nav pētītas pacientiem ar HIV-1, HIV-2, HBV vai HCV. Pirms šūnu savākšanas ražošanai jāveic HIV-1, HIV-2, HBV, HCV un jebkuru citu infekcijas izraisītāju skrīnings saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Casgevy nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu HIV-1, HIV-2, HBV vai HCV.

Pacienti ar iepriekšēju HCŠ transplantāciju

Casgevy nav pētītas pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši allogēnu vai autologu HCŠ transplantāciju. Šiem pacientiem nav ieteicama ārstēšana ar Casgevy.

Ievadīšanas veids

Casgevy paredzētas tikai intravenozai lietošanai.

Pēc mieloablatīvās sagatavošanas shēmas pabeigšanas un pirms Casgevy infūzijas ir jāpaiet vismaz 48 stundām. Casgevy jāievada ne mazāk kā 48 stundu līdz ne vairāk kā 7 dienu laikā pēc pēdējās mieloablatīvās sagatavošanas devas.

Pirms atkausēšanas un ievadīšanas jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Casgevy flakona(-iem) un pievienotajā dokumentācijā. Kopējais ievadāmo flakonu skaits ir jāpārbauda arī pacientam specifiskajā informācijā Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Casgevy ievada intravenozas bolus injekcijas veidā caur centrālo venozo katetru. Casgevy infūzija jāpabeidz iespējami ātri un ne vēlāk kā 20 minūtes pēc atkausēšanas. Ja piegādāts vairāk nekā viens flakons, **jāievada visi flakoni.** Jāievada viss katra flakona tilpums.

Sīkākus norādījumus par Casgevy sagatavošanu, ievadīšanu, pasākumiem, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā, un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā

Pēc Casgevy ievadīšanas

Pēc Casgevy infūzijas jāveic standarta procedūras attiecībā uz pacientu uzraudzību un aprūpi pēc HCŠ transplantācijas, tai skaitā pilnas asins ainas un transfūzijas nepieciešamības uzraudzība.

Asins produkti, kas jāievada pirmo 3 mēnešu laikā pēc Casgevy infūzijas, ir jāapstaro.

Pēc Casgevy infūzijas var būt nepieciešams atsākt dzelzs helāciju. Jāzvairās no nemielosupresīvu dzelzs helātu lietošanas vismaz 3 mēnešus un mielosupresīvu dzelzs helātu lietošanas vismaz 6 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Dzelzs helācijas vietā var veikt flebotomiju, ja tā piemērota (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāņem vērā mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas zāļu kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāņem vērā brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas zāļu lietošanu.

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds, uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Autologa lietošana

Casgevy ir paredzētas tikai autologai lietošanai, un tās nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Casgevy nedrīkst ievadīt, ja informācija zāļu marķējumā un Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) neatbilst pacienta identitātei.

Infekcijas ierosinātāju pārnešana

Lai gan Casgevy tiek pārbaudīta sterilitāte, mikoplazma un endotoksīni, pastāv infekcijas ierosinātāju pārnešanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada Casgevy, ir jānovēro pacienti, vai pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jānodrošina attiecīga ārstēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot Casgevy, ir iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā Cas9 dēļ. Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilakse, var būt saistītas ar Casgevy sastāvā esošo dimetilsulfoksīdu (DMSO) vai dekstrānu 40. Infūzijas laikā un pēc tās pacienti ir rūpīgi jānovēro. Pirms infūzijas sākuma un aptuveni ik pēc 30 minūtēm pēc pirmā Casgevy flakona infūzijas līdz 2 stundām pēc pēdējā Casgevy flakona infūzijas jāuzrauga dzīvībai svarīgās pazīmes (asinsspiediens, sirdsdarbība un skābekļa piesātinājums) un jebkādu simptomu rašanās.

Iespējama neitrofilu iedzīvošanās neveiksme

Neitrofilu iedzīvošanās neveiksme ir hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas iespējams risks, kas definēts kā neitrofilu iedzīvošanās trūkums pēc Casgevy infūzijas, kad nepieciešama nemodificētu $CD34^+$ glābējšūnu izmantošana. Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu absolūto neitrofilo leikocītu skaitu

(*absolute neutrophil counts,* ANC), un infekcijas jāārstē atbilstoši standarta vadlīnijām un medicīniskajam vērtējumam. Neitrofilu iedzīvošanās neveiksmes gadījumā pacientiem jāievada $CD34^+$ glābējšūnas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aizkavēta trombocītu iedzīvošanās

Casgevy terapijas laikā tika novērots ilgāks vidējais trombocītu iedzīvošanās laiks, salīdzinot ar allogēnu HCŠ transplantāciju. Līdz trombocītu iedzīvošanās sasniegšanai ir palielināts asiņošanas risks.

Nepieciešams uzraudzīt pacientus saistībā ar asiņošanas risku atbilstoši standarta vadlīnijām un medicīniskajam vērtējumam. Bieži jānosaka trombocītu skaits, līdz tiek panākta trombocītu iedzīvošanās un trombocītu skaita atjaunošanās. Parādoties asiņošanas klīniskajiem simptomiem, jānosaka asins šūnu skaits un jāveic citi nepieciešamie izmeklējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nepietiekamas mobilizācijas/aferēzes risks pacientiem ar SŠA

Pacientiem ar SŠA, salīdzinot ar pacientiem ar TAT, var būt nepieciešams vairāk mobilizācijas un aferēzes ciklu, un viņiem ir lielāks pietiekamas mobilizācijas/aferēzes neveiksmes risks. Skatīt 4.2. apakšpunktu par ieteicamo kopējo savākto CD34+ šūnu skaitu. Informāciju par vidējo mobilizācijas un aferēzes ciklu skaitu un kopējo pārtraukšanas biežumu skatīt 5.1. apakšpunktā.

Ar gēnu rediģēšanu saistīta onkoģenēze

Casgevy klīniskajos pētījumos nav ziņots par mielodisplāzijas, leikozes vai limfomas gadījumiem. Pastāv teorētisks onkoģenēzes risks, kas saistīts ar gēnu rediģēšanu. Novērojiet pacientus vismaz reizi gadā (iekļaujot pilnu asins ainu) 15 gadus pēc ārstēšanas ar Casgevy. Ja tiek konstatēta mielodisplāzija, leikoze vai limfoma, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi, lai noteiktu analīzei piemērotos paraugus.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos ar Casgevy imūnsistēmas mediētas reakcijas netika novērotas. Nav zināms, vai iepriekš izveidojušās antivielas pret Cas9, tai skaitā pēc nesenas *Streptococcus pyogenes* infekcijas, var izraisīt imūnsistēmas reakcijas un/vai šūnu klīrensu ar atlikušo Cas9.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Casgevy ārstētie pacienti nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu transplantātu donoriem.

Ilgtermiņa novērošana

Pacienti jānovēro katru gadu (tai skaitā jāveic pilnas asins ainas izmeklējums) saskaņā ar standarta vadlīnijām un medicīnisko atzinumu. Pacientus paredzēts iekļaut ilgtermiņa novērošanas shēmā, lai labāk izprastu Casgevy ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur no 5,3 mg līdz 70 mg nātrija katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,3 līdz 4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas zāles, jāņem vērā zāļu mijiedarbība.

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Casgevy nav sagaidāma mijiedarbība ar aknu citohroma P-450 enzīmiem vai zāļu transportvielām.

Hidroksiurīnvielas/hidroksikarbamīda lietošana jāpārtrauc vismaz 8 nedēļas pirms mobilizācijas un sagatavošanas sākuma. Nav pieredzes par hidroksiurīnvielas/hidroksikarbamīda lietošanu pēc Casgevy infūzijas.

Vokselotora un krizanlizumaba lietošana jāpārtrauc vismaz 8 nedēļas pirms mobilizācijas un sagatavošanas sākuma, jo nav zināms to mijiedarbības potenciāls ar mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas zālēm.

Dzelzs helātu lietošana jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms mieloablatīvās sagatavošanas uzsākšanas, jo iespējama mijiedarbība ar sagatavošanas zālēm. Dažiem dzelzs helātu veidotājiem raksturīga mielosupresīva iedarbība. Jāizvairās no nemielosupresīvu dzelzs helātu lietošanas vismaz 3 mēnešus un mielosupresīvu dzelzs helātu lietošanas vismaz 6 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Ja nepieciešams, dzelzs helācijas vietā var veikt flebotomiju.

Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Casgevy terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Piesardzības nolūkā vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms sagatavojošās terapijas shēmas, Casgevy terapijas laikā un līdz hematoloģiskas atveseļošanās brīdim pēc ārstēšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms katra mobilizācijas cikla sākuma jāpārliecinās par negatīvu seruma grūtniecības testu, un par negatīvu testu atkārtoti jāpārliecinās pirms mieloablatīvās sagatavošanas sākuma. Dati par zāļu iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu precīzus ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Casgevy terapijas. Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu jāizmanto uzticama kontracepcijas metode no mobilizācijas sākuma līdz vismaz 6 mēnešiem pēc mieloablatīvās sagatavošanas ievadīšanas. Pirms ārstēšanas skatīt arī mieloablatīvās sagatavošanas zāļu aprakstu.

Grūtniecība

Klīniskie dati par eksagamglogēna autotemcela lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Nav veikti eksagamglogēna autotemcela reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu, vai tas var kaitēt auglim, lietojot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai eksagamglogēna autotemcels var tikt pārnests auglim. Casgevy nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo pastāv risks, kas saistīts ar mieloablatīvo sagatavošanu. Grūtniecība pēc Casgevy infūzijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu (skatīt iepriekš sniegtos norādījumus par kontracepciju).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eksagamglogēna autotemcels izdalās cilvēka pienā vai tiek pārnests ar krūti barotajam bērnam. Dati nav pieejami.

Skatīt mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas zāļu aprakstu, lai iegūtu norādījumus par to lietošanu barošanas ar krūti laikā. Ņemot vērā iespējamo risku, kas saistīts ar mieloablatīvo sagatavošanu, barošana ar krūti sagatavošanas laikā ir jāpārtrauc.

Lēmums par barošanu ar krūti pēc Casgevy terapijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu, ņemot vērā barošanas ar krūti sniegto ieguvumu bērnam salīdzinājumā ar jebkādām iespējamiem Casgevy vai mātes pamatslimības nevēlamajiem notikumiem.

Fertilitāte

Nav datu par eksagamglogēna autotemcela ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta. Ir pieejami dati par neauglības risku saistībā ar mieloablatīvo sagatavošanu. Šī iemesla dēļ pirms ārstēšanas ieteicams apsvērt fertilitātes saglabāšanas iespējas, piemēram, veikt spermas vai olšūnu kriokonservāciju, ja iespējams.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Casgevy neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Jāņem vērā mobilizējošo un mieloablatīvās sagatavošanas zāļu ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Casgevy drošumu vērtēja divos atklātos vienas grupas pētījumos (pētījums 111 un pētījums 121) un vienā ilgtermiņa novērošanas pētījumā (pētījums 131), kurā ar Casgevy tika ārstēti 97 pusaudža vecuma un pieaugušie pacienti ar TAT vai SŠA.

Pirms ārstēšanas ar Casgevy tika veikta perifērisko asiņu mobilizācija ar granulocītu koloniju stimulējošu faktoru (G-CSF) un pleriksaforu pacientiem ar TAT un tikai pleriksaforu pacientiem ar SŠA, kam sekoja aferēze un mieloablatīva sagatavošana ar busulfānu.

Drošuma profils kopumā atbilda tam, kas sagaidāms no busulfāna mieloablatīvās sagatavošanas un HCŠ transplantācijas pēc mobilizācijas un aferēzes.

Novērošanas ilguma mediāna (min., maks.) pēc Casgevy ievadīšanas bija 22,8 (2,1; 51,1) mēneši pacientiem ar TAT (N=54) un 17,5 (1,2; 46,2) mēneši pacientiem ar SŠA (N=43).

Nopietnas nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar Casgevy lietošanu, novēroja 2 (3,7%) pacientiem ar TAT: 1 (1,9%) pacients ar hemofagocītu limfohistiocitozi, akūtu respiratorā distresa sindromu, idiopātiskas pneimonijas sindromu un galvassāpēm; 1 (1,9%) pacients ar aizkavētu iedzīvošanos un trombocitopēniju. Nevienam pacientam ar SŠA nebija ar Casgevy lietošanu saistītu nopietnu nevēlamu blakusparādību.

Dzīvībai bīstamu nopietnu nevēlamu smadzenīšu hemorāģiju novēroja 1 (1,9 %) pacientam ar TAT, un tā tika attiecināta uz busulfāna mieloablatīvo sagatavošanu.

Viens (2,3%) pacients ar SŠA mira COVID-19 infekcijas un tai sekojošās elpošanas mazspējas dēļ. Šis notikums nebija saistīts ar Casgevy lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts kā ļoti bieži (≥1/10) un bieži (≥1/100 līdz <1/10). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas nopietnības samazinājuma secībā.

Casgevy klīniskajos pētījumos pacientiem ar TAT un SŠA novērotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar mobilizāciju/aferēzi, lietojot G-CSF un pleriksaforu, mobilizāciju/aferēzi, lietojot tikai pleriksaforu, mieloablatīvo sagatavošanu ar busulfānu un Casgevy ir norādītas attiecīgi 1., 2., 3. un 4. tabulā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mobilizāciju/aferēzi pacientiem ar TAT, kuri saņēma G-CSF un pleriksaforu (N=59)

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikocitoze, trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokalēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Orofaringeālas sāpes
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vēdera sāpes, vemšana, caureja, mutes dobuma hipestēzija
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un skeleta sāpes *	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes, pireksija

* Muskuļu un skeleta sāpes ietvēra muguras sāpes, kaulu sāpes, muskuļu un skeleta sāpes krūtīs, sāpes kaklā, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirdi, sāpes ekstremitātē.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mobilizāciju/aferēzi pacientiem ar SŠA, kuri saņēma pleriksaforu (N=58)

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipofosfatēmija, hipomagnēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Akūts krūškurvja sindroms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vēdera sāpes*, slikta dūša, vemšana	Caureja
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu un skeleta sāpes †	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes, nogurums

* Vēdera sāpes ietvēra sāpes vēdera augšdaļā.
† Muskuļu un skeleta sāpes ietvēra muguras sāpes, kaulu sāpes, sāpes krūtīs, sāpes kaklā, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirdi, sāpes ekstremitātē.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar mieloablatīvo sagatavošanu ar busulfānu pacientiem ar TAT un SŠA (N=97) *

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Pneimonija, sepse, klebsiella sepse, mutes dobuma kandidoze, folikulīts

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija, febrila neitropēnija, neitropēnija, anēmija, limfopēnija †, leikopēnija	Pancitopēnija, retikulocitopēnija, splenomegālija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba, hipokalēmija, hiperfosfatēmija, hipomagnēmija, šķidruma aizture, hipofosfatēmija	Hipoalbuminēmija, hipokalēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Smadzenīšu hemorāģija, hidrocefālija, perifēra sensorā neiropātija, perifēra neiropātija, neiralģija, disgeizija
Acu bojājumi		Neskaidra redze, sausā acs
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, karstuma viļņi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Deguna asiņošana, orofaringeālās sāpes	Elpošanas mazspēja, idiopātiskās pneimonijas sindroms, hipoksija, aizdusa, klepus
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Mukozīts ‡, slikta dūša, vemšana, vēdera sāpes §, caureja, aizcietējums, gastrīts	Kolīts, dispepsija, smaganu asiņošana, gastroezofageālā refluksa slimība, hematemēze, ezofagīts, disfāgija, kuņģa un zarnu trakta iekaisums, hematohēzija, čūlas mutes dobumā
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu vēnu oklūzijas slimība, hiperbilirubinēmija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, hepatomegālija, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	Pigmentācijas traucējumi #, ādas lobīšanās, alopēcija, petehija, sausa āda, izsitumi **	Nieze, eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta un muskuļu sāpes ††	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija, hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Amenoreja, starpmenstruāciju asiņošana, vulvovaginālas sāpes, dismenoreja, neregulāras menstruācijas, priekšlaicīga menopauze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis, nogurums	Sāpes
Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās	Starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) palielināšanās, C-reaktīvā proteīna palielināšanās, ķermeņa masas palielināšanās

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Traumas, saindēšanās ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Aizkavēta iedzīvošanās, subkutāna hematoma, ādas nobrāzums, ādas plīsums

[*] Biežums ir balstīts uz lielāko sastopamību pētījumā 111 pacientiem ar TAT vai pētījumā 121 pacientiem ar SŠA.
[†] Limfopēnija ietvēra CD4 limfocītu samazināšanos un limfocītu skaita samazināšanos.
[‡] Mukozīts ietvēra anālās atveres iekaisumu, gļotādas iekaisumu, rīkles iekaisumu un stomatītu.
[§] Vēdera sāpes ietvēra diskomfortu vēderā, sāpes vēdera lejasdaļā, sāpes vēdera augšdaļā, vēdera jutīgumu un epigastrisku diskomfortu.
[#] Pigmentācijas traucējumi ietvēra nagu pigmentāciju, ādas hiperpigmentāciju un ādas hipopigmentāciju.
[**] Izsitumi ietvēra dermatītu, eritematozus izsitumus, makulas izsitumus, makulopapulārus izsitumus un papulārus izsitumus.
[††] Skeleta un muskuļu sāpes ietvēra sāpes mugurā, sāpes kaulos, sāpes krūtīs un sāpes ekstremitātēs.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Casgevy lietošanu pacientiem ar TAT un SŠA (N=97) [*]

Orgānu sistēmu klase (OSK)	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija [†, ‡]	Trombocitopēnija [†], neitropēnija [†], anēmija [†], leikopēnija [†]
Imūnās sistēmas traucējumi		Hemofagocitārā limfohistiocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokalcēmija [†]
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes [†], parestēzija
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija [†]
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Akūts respiratorā distresa sindroms, idiopātiskās pneimonijas sindroms[†], deguna asiņošana[†]
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi [†, §], petehijas [†]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drebuļi [†], pireksija [†]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Aizkavēta iedzīvošanās [†], ar infūziju saistītas reakcijas [#]

[*] Biežums ir balstīts uz lielāko sastopamību pētījumā 111 pacientiem ar TAT vai pētījumā 121 pacientam ar SŠA.
[†] Vismaz viens notikums tika attiecināts arī uz busulfāna mieloablatīvo sagatavošanu.
[‡] Limfopēnija ietvēra CD4 limfocītu samazināšanos un limfocītu skaita samazināšanos.
[§] Izsitumi ietvēra dermatītu.
[#] Ar infūziju saistītas reakcijas bija drebuļi, sinusa tahikardija un tahikardija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombocītu iedzīvošanās

Trombocītu iedzīvošanās tika definēta kā 3 secīgi trombocītu skaita mērījumi $\geq 20 \times 10^9$/l pacientiem ar TAT un 3 secīgi trombocītu skaita mērījumi $\geq 50 \times 10^9$/l pacientiem ar SŠA, kas iegūti 3 dažādās dienās pēc Casgevy infūzijas, bez trombocītu transfūzijas 7 dienu laikā. Visiem pacientiem tika sasniegta trombocītu iedzīvošanās.

Pētījumā 111 laika mediāna (min.; maks.) līdz trombocītu iedzīvošanās laikam pacientiem ar TAT bija 44 (20; 200) dienas (n=53), un vienam atlikušajam pacientam trombocītu iedzīvošanās tika sasniegta pēc starpposma analīzes. Laika mediāna (min.; maks.) līdz trombocītu iedzīvošanās laikam bija 45 (20; 199) dienas pusaudžiem un 40 (24; 200) dienas pieaugušiem pacientiem. Pacientiem, kuriem nebija liesas, laika mediāna līdz trombocītu iedzīvošanās laikam tika sasniegta agrāk nekā pacientiem ar saglabātu liesu. Laika mediāna (min.; maks.) līdz trombocītu iedzīvošanās laikam bija 34,5 (20; 78) dienas pacientiem bez liesas un 46 (27; 200) dienas pacientiem ar saglabātu liesu.

Pētījumā 121 laika mediāna (min.; maks.) līdz trombocītu iedzīvošanās laikam pacientiem ar TAT bija 35 (23; 126) dienas (n=43). Laika mediāna (min.; maks.) līdz trombocītu iedzīvošanās laikam bija 44,5 (23; 81) dienas pusaudžiem un 32 (23; 126) dienas pieaugušiem pacientiem.

Pēc Casgevy terapijas netika novērota saistība starp asiņošanas notikumiem un trombocītu iedzīvošanās laiku.

Neitrofilu iedzīvošanās

Neitrofilu iedzīvošanās tika definēta kā 3 secīgi absolūtā neitrofilo leikocītu skaita (*absolute neutrophil count,* ANC) mērījumi ≥ 500 šūnu/µl 3 dažādās dienās pēc Casgevy infūzijas, neizmantojot nemodificētās $CD34^+$ glābējšūnas. Visiem pacientiem novēroja neitrofilu iedzīvošanos, un neviens pacients nesaņēma $CD34^+$ glābējšūnas.

Pētījumā 111 laika mediāna (min.; maks.) līdz neitrofilu iedzīvošanās laikam pacientiem ar TAT bija 29 (12; 56) dienas (n=54). Laika mediāna (min., maks.) līdz neitrofilu iedzīvošanās laikam bija 31 (19; 56) diena pusaudžiem un 29 (12; 40) dienas pieaugušiem pacientiem.

Pētījumā 121 laika mediāna (min.; maks.) līdz neitrofilu iedzīvošanās laikam pacientiem ar TAT bija 27 (15; 40) dienas (n=43). Laika mediāna (min., maks.) līdz neitrofilu iedzīvošanās laikam bija 28 (24; 40) dienas pusaudžiem un 26 (15; 38) dienas pieaugušiem pacientiem.

Netika novērota saistība starp infekcijām un neitrofilu iedzīvošanās laiku.

Pediatriskā populācija

Casgevy drošums tika novērtēts 31 pusaudzim vecumā no 12 līdz 18 gadiem ar TAT vai SŠA. Vecuma mediāna (min.; maks.) pusaudžiem ar TAT bija 14 (12; 17) gadi, bet SŠA pacientiem – 15 (12; 17) gadi. Novērošanas ilguma mediāna (min.; maks.) bija 19,6 (2,1; 26,6) mēneši pacientiem ar TAT un 14,7 (2,5; 18,7) mēneši pacientiem ar SŠA. Drošuma profils pusaudža vecuma un pieaugušiem pacientiem kopumā bija līdzīgs. Iedzīvošanās laiks pusaudža vecuma un pieaugušiem pacientiem bija līdzīgs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, citi hematoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: B06AX05

Darbības mehānisms

Casgevy ir šūnu terapija, kas satur autologas $CD34^+$ HCPŠ, *ex vivo* rediģētas ar CRISPR/Cas9 metodi. Izmantojot augsti specifisku vadošo RNS, ar CRISPR/Cas9 metodi ir iespējams veikt precīzu DNS

dubultspirāles šķelšanu svarīga transkripcijas faktora (GATA1) piesaistes vietā *BCL11A* gēna eritroīdu specifiskajā pastiprinātāja rajonā. Gēna rediģēšanas rezultātā GATA1 piesaiste tiek neatgriezeniski traucēta un BCL11A ekspresija samazinās. BCL11A ekspresijas samazināšanās izraisa γ globīna ekspresijas palielināšanos un veicina fetālā hemoglobīna (HbF) proteīna veidošanos eritroīdajās šūnās, novēršot globīna trūkumu no transfūzijas atkarīgas bēta talasēmijas (TAT) gadījumā un patoloģiskas globīna izmaiņas sirpjveida šūnas anēmijas (SŠA) gadījumā un tādējādi iedarbojoties uz slimību cēloni. Pacientiem ar TAT ir sagaidāms, ka γ globīna veidošanās ļaus izlabot α globīna un ne α globīna traucējumus, tādējādi novēršot asinsrades traucējumus un hemolīzi un palielinot kopējā hemoglobīna līmeni. Pacientiem ar smagu SŠA ir sagaidāms, ka HbF ekspresija samazinās intracelulāro HbS koncentrāciju un tādējādi ļaus novērst eritrocītu sirpjveida formu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Casgevy efektivitāti izvērtēja pusaudža vecuma un pieaugušiem pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT) vai sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) divos atklātos, vienas grupas pētījumos (pētījumi 111 un 121) un vienā ilgtermiņa novērošanas pētījumā (pētījums 131).

No transfūzijas atkarīga bēta talasēmija

Pētījums 111 ir pašreiz notiekošs atklāts, daudzcentru, vienas grupas pētījums Casgevy drošuma un efektivitātes izvērtēšanai pusaudža vecuma un pieaugušiem pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju. Pēc 24 mēnešu ilga novērošanas perioda pētījumā 111 pacientus aicināja iesaistīties pētījumā 131, kas ir pašreiz notiekošs ilgtermiņa drošuma un efektivitātes pētījums.

Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem anamnēzē bija vismaz 100 ml/kg eritrocītu (RBC) transfūzijas gadā vai 10 eritrocītu masas transfūzijas gadā iepriekšējo 2 gadu laikā. Turklāt pacientu novērtējumam pēc Lanska vai Karnovska skalas bija jābūt ≥ 80%.

Pacientus izslēdza no pētījuma, ja viņiem bija pieejams HCŠ donors ar atbilstošu HLA. No pētījuma izslēdza arī pacientus, kuriem tiks konstatēts izteikti paaugstināts dzelzs daudzums sirdī (t.i., pacientus ar sirds T2* < 10 msek, nosakot ar magnētiskās rezonanses [MR] izmeklēšanu), vai pacientus ar progresējušu aknu slimību. Visiem pacientiem veica aknu MR izmeklēšanu. Ja MR izmeklēšanā dzelzs saturs aknās bija ≥15 mg/g, pacientiem veica aknu biopsiju sīkākai izmeklēšanai. Pacientus, kuriem aknu biopsija liecināja par tiltveida fibrozi vai cirozi, izslēdza no dalības pētījumā.

No 59 pacientiem, kuri uzsāka mobilizāciju 111. pētījumā, 3 pacienti (5,1%) pārtrauca dalību pirms Casgevy infūzijas, atsauktās piekrišanas dēļ.

Galvenie demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi (1) visiem pacientiem, kuri tika uzņemti pētījumā 111 un (2) visiem pacientiem, kuri saņēma infūziju ar Casgevy pētījumā 111, ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi pētījumā 111

Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi	Casgevy Uzņemtie pacienti (N=59) §	Casgevy Pacienti, kuri saņēma infūziju † (N=54)
Vecums, n (%)		
Pieaugušie (≥ 18 un ≤ 35 gadi)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Pusaudži (≥ 12 un < 18 gadi)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Visas vecuma grupas (≥ 12 un ≤ 35 gadi) Mediāna (min.; maks.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Dzimums, n (%)		
Sievietes	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Vīrieši	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Rase, n (%)		
Aziātu	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Baltā	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Jaukta	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Cita	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Nav datu	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotips, n (%)		
β^0/β^0 tips †	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Ne β^0/β^0 tips	21 (35,6%)	21 (38,9%)
RBC transfūziju tilpums (ml/kg) gadā sākumstāvoklī Mediāna (min.; maks.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
RBC transfūzijas epizodes gadā sākumstāvoklī Mediāna (min.; maks.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Saglabāta liesa, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Dzelzs koncentrācija (mg/g) aknās sākumstāvoklī Mediāna (min.; maks.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Sirds dzelzs daudzums T2* (msek) sākumstāvoklī Mediāna (min.; maks.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Seruma feritīna (pmol/l) līmenis sākumstāvoklī Mediāna (min.; maks.)	3100,9 (584,2; 10837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

§ N ir kopējais uzņemto pacientu skaits, kuri parakstījuši informētu piekrišanu.

† Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim no 54 pacientiem, kuriem tika ievadīts Casgevy, un 2 pacientiem, kuri gaidīja uz Casgevy infūziju.
‡ Zema vai neesoša endogēnā β globīna veidošanās (β^0/β^0, β^0/IVS I 110 un IVS I 110/IVS I 110).

Mobilizācija un aferēze
Lai uzturētu kopējo Hb koncentrāciju ≥ 11 g/dl, pacienti pirms mobilizācijas un aferēzes saņēma RBC transfūzijas un turpināja saņemt transfūzijas līdz mieloablatīvās sagatavošanas uzsākšanai.

Lai panāktu cilmes šūnu mobilizāciju pirms aferēzes, pacientiem pētījumā 111 ievadīja granulocītu koloniju stimulētājfaktoru (G-CSF). Pacientiem, kuriem bija liesa, plānotā G-CSF deva bija 5 µg/kg aptuveni ik pēc 12 stundām intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā 5 līdz 6 dienas. Pacientiem, kuriem iepriekš veikta splenektomija, plānotā G-CSF deva bija 5 µg/kg vienu reizi dienā 5 līdz 6 dienas. Pacientiem pēc splenektomijas deva tika palielināta ik pēc 12 stundām, ja nebija leikocītu (*white blood cell*, WBC) vai CD34+ skaita palielināšanās perifēriskajās asinīs. Pēc G-CSF ievadīšanas 4 dienu periodā visi pacienti saņēma plānoto pleriksafora devu 0,24 mg/kg subkutānas injekcijas veidā aptuveni 4 līdz 6 stundas pirms katras plānotās aferēzes procedūras. Aferēzes procedūru veica līdz 3 dienām pēc kārtas, lai sasniegtu nepieciešamo šūnu daudzumu ražošanai un nemodificētām CD34+ glābējšūnām. Casgevy ražošanai un $CD34^+$ glābējšūnu savākšanai nepieciešamo mobilizācijas ciklu un aferēzes procedūru vidējais skaits (SN) un mediāna (min.; maks.) bija attiecīgi 1,3 (0,7) un 1 (1; 4).

Pirmsterapijas sagatavošana
Pirms ārstēšanas ar Casgevy visi pacienti saņēma pilnu mieloablatīvo sagatavošanas terapiju ar busulfānu. Busulfānu ievadīja 4 dienas pēc kārtas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot centrālo venozo katetru, un plānotā sākotnējā busulfāna deva bija 3,2 mg/kg/dienā vienu reizi dienā vai 0,8 mg/kg ik pēc 6 stundām. Busulfāna līmeni plazmā noteica, atkārtoti ņemot asins paraugus, un devu pielāgoja iedarbības uzturēšanai mērķa diapazonā. Lietojot vienu reizi dienā, busulfāna četru dienu mērķa kumulatīvā iedarbība bija 82 mg*h/l (diapazons: 74 līdz 90 mg*h/l), kas atbilst $AUC_{0\text{-}24h}$ 5000 µM*min (diapazons: 4500 līdz 5500 µM*min). Lietojot devu ik pēc 6 stundām, busulfāna četru dienu mērķa kumulatīvā iedarbība bija 74 mg*h/l (diapazons: 59 līdz 89 mg*h/l), kas atbilst $AUC_{0\text{-}6h}$ 1125 µM*min (diapazons: 900 līdz 1350 µM*min).

Visi pacienti pirms sagatavošanas terapijas ar busulfānu saņēma pretkrampju profilakses zāles, izņemot fenitoīnu. Fenitoīnu nelietoja pretkrampju profilaksei, ņemot vērā tā spēju ierosināt citohroma P450 indukciju, kas palielina busulfāna klīrensu.

Aknu vēnu oklūzijas slimības (VOS)/aknu sinusoidālās obstrukcijas sindroma profilakse tika veikta saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Casgevy ievadīšana
Pacientiem Casgevy ievadīja intravenozas infūzijas veidā, un devas mediāna (min.; maks.) bija 8,0 (3,0; 19,7) × 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg. Visiem pacientiem pirms Casgevy infūzijas ievadīja antihistamīna līdzekli un pretdrudža līdzekli.

Pēc Casgevy ievadīšanas
G-CSF lietošana pirmo 21 dienu laikā pēc Casgevy infūzijas netika ieteikta. Tā kā Casgevy ir autologa terapija, imūnsupresīvu līdzekļu lietošana pēc sākotnējās mieloablatīvās sagatavošanas nebija nepieciešama.

Efektivitātes rezultāti –bēta talasēmija
Starpposma analīzi (*interim analysis, IA*) veica 42 pacientiem, kuriem bija ievadīts Casgevy un kuri bija piemēroti primārās efektivitātes analīzes veikšanai. Primārās efektivitātes analīzes kopa (PEK) tika definēta kā visas pētāmās personas, kuras novērotas vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Starpposma analīzes laikā tika uzņemti 59 pacienti un Casgevy bija ievadīts 54 pacientiem. Novērošanas perioda kopējā ilguma mediāna (min.; maks.) bija 22,8 (2,1; 51,1) mēneši pēc Casgevy infūzijas.

Casgevy efektivitāti noteica, pamatojoties uz pacientu novērtējumu vismaz 16 mēnešu novērošanas periodā. Primārais efektivitātes vērtēšanas galarezultāts bija pacientu īpatsvars, kuriem izdevās sasniegt no transfūzijām neatkarīgu stāvokli 12 mēnešus pēc kārtas (TI12), ko definēja kā svērto vidējo Hb līmeni ≥9 g/dl bez RBC transfūzijām vismaz 12 mēnešus pēc kārtas jebkurā laikā pētījuma ietvaros 24 mēnešu periodā pēc Casgevy infūzijas pētījumā 111, uzsākot novērtējumu 60 dienas pēc pēdējās RBC transfūzijas pēctransplantācijas aprūpes vai TAT slimības aprūpes ietvaros.

Efektivitātes dati ir attēloti 6. un 7. tabulā. 6. tabulā ir parādīts primārais mērķa kritērijs (1) visiem pacientiem, kuri iekļauti pētījumā 111, un (2) visiem pacientiem, kuriem pētījumā 111 tika ievadīta Casgevy infūzija. 7. tabulā ir parādīti sekundārie mērķa kritēriji pacientiem, kuriem pētījumā 111 tika ievadīta Casgevy infūzija.

6. tabula. Primārais efektivitātes iznākums pacientiem ar TAT

Primārais mērķa kritērijs	**Casgevy Uzņemtie pacienti** * (N=45) †	**Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti** * **(N=42)** ‡
Pacientu īpatsvars ar TI12 § n (%) (95% TI)	 39 (86,7%) (73,2%; 94,9%)	 39 (92,9%) (80,5%; 98,5%)

* Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim.
† N ir kopējais uzņemto pacientu skaits, kuri parakstījuši informēto piekrišanu, un izslēdzot pacientus, kuri analīzes laikā gaidīja Casgevy saņemšanu, un pacientus, kuriem vēl nebija iespējams novērtēt primāro efektivitātes mērķa kritēriju.
‡ N ir kopējais pacientu skaits primārās efektivitātes analīzes kopā (PEK), kas ir pilnas analīzes kopas (PAK) apakškopa. PEK definēja kā visus pacientus, kuriem bija ievadīta Casgevy infūzija un kuri tika novēroti vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Šajā kopā iekļāva arī pacientus, kuriem novērošanas periods bija īsāks par 16 mēnešiem nāves vai ar Casgevy lietošanu saistītu nevēlamu notikumu dēļ vai kuri turpināja saņemt eritrocītu transfūzijas vairāk nekā 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas.
§ TI12 definē kā svērto vidējo Hb līmeni ≥9 g/dl bez eritrocītu transfūzijām vismaz 12 mēnešus pēc kārtas jebkurā laikā pēc Casgevy infūzijas. TI12 novērtējumu uzsāka 60 dienas pēc pēdējās eritrocītu transfūzijas pēctransplantācijas aprūpes vai TAT slimības aprūpes ietvaros.

7. tabula. Sekundārie efektivitātes iznākumi pacientiem ar TAT

Sekundārie mērķa kritēriji	**Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti** * **(N=42)** †
No transfūzijām neatkarīga stāvokļa ilgums pacientiem, kuri sasniedza TI12 (mēneši) n Mediāna (min., maks.)	 39 22,3 (13,5; 48,1)
Kopējais Hb (g/dl) 6. mēnesī n Vidējais (SN) 24. mēnesī n Vidējais (SN)	 42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) 6. mēnesī n Vidējais (SN) 24. mēnesī n Vidējais (SN)	 42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7)

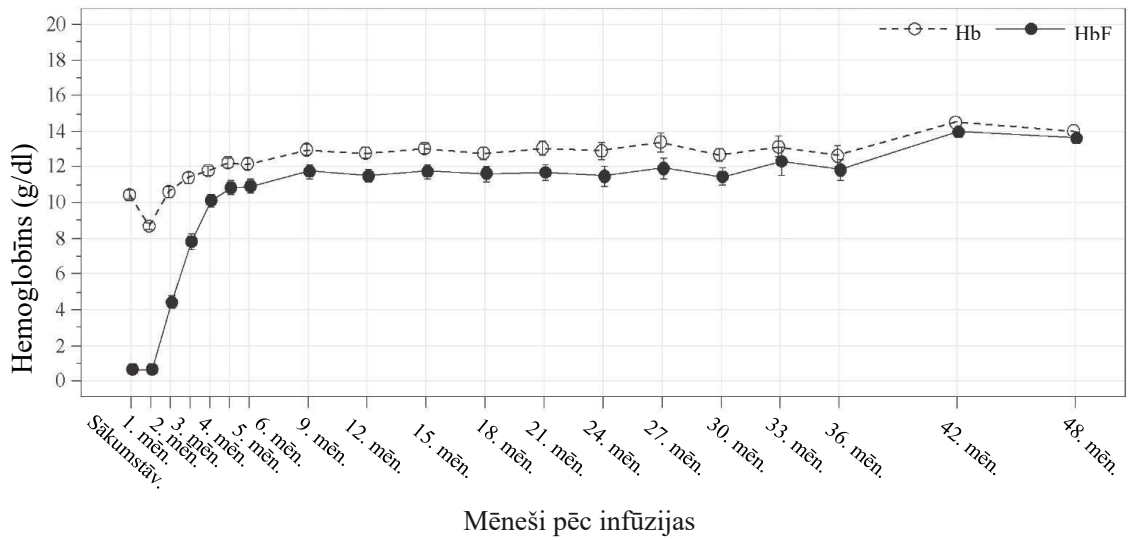
* Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim.
† N ietver kopējo pacientu skaitu primārās efektivitātes analīzes kopā (PEK), kas ir pilnas analīzes kopas (PAK) apakškopa. PEK definēja kā visus pacientus, kuriem bija ievadīta Casgevy infūzija un kuri tika novēroti vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy

infūzijas. Šajā kopā iekļāva arī pētāmās personas, kurām novērošanas periods bija īsāks par 16 mēnešiem nāves vai ar Casgevy lietošanu saistītu nevēlamu notikumu dēļ vai kuras turpināja saņemt eritrocītu transfūzijas vairāk nekā 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas.
SN: standartnovirze

Visi pacienti, kuri sasniedza TI12, saglabāja no transfūzijām neatkarīgu stāvokli ar ilguma mediānu (min.; maks.) 22,3 (13,5; 48,1) mēneši un normālu svērto vidējo kopējo Hb līmeni (vidējais [SN] 13,2 [1,4] g/dl). Laika mediāna (min.; maks.) līdz pēdējai RBC transfūzijai pacientiem, kuri sasniedza TI12, bija 28 (11; 91) dienas pēc Casgevy infūzijas. Trīs pacienti nesasniedza TI12. Šiem pacientiem laika gaitā samazinājās RBC transfūziju biežums, un pēc tam viņi pārtrauca saņemt transfūzijas 12,2–21,6 mēnešus pēc Casgevy infūzijas, kas atbilda vispārējai lēnākai hematopoētiskai atveseļošanai.

Kopējais Hb (g/dl) līmenis un HbF (g/dl) līmenis laika gaitā visiem pacientiem, kuri saņēma Casgevy bēta talasēmijas ārstēšanai, ir norādīti 1. attēlā.

1. attēls. Vidējais kopējais Hb (g/dl) un HbF (g/dl) līmenis laika gaitā pacientiem ar TAT



HbF	53	54	51	50	52	48	48	44	43	40	32	29	23	13	11	5	5	1	1
Hb	53	54	52	51	52	50	48	45	44	43	35	30	23	13	11	5	5	1	1

Līknē attēlotas vidējās vērtības, bet nogriežņi attēlo vidējās +standartkļūdas (SK) un vidējās SK vērtības katrā vizītē. Pacientu skaits ar pieejamām vērtībām atbilstošajās vizītēs ir norādīts zem attēla.

Kopējā Hb līmeņa un HbF līmeņa vidējo vērtību (SN) palielināšanos novēroja jau 3. mēnesī pēc Casgevy infūzijas, un tās turpināja palielināties līdz attiecīgi 12,2 (2,0) g/dl un 10,9 (2,7) g/dl 6. mēnesī. Kopējā Hb un HbF līmeņa izmaiņas pēc 6. mēneša saglabājās, un HbF veidoja ≥ 88% no kopējā Hb.

Visiem pacientiem, kuri sasniedza TI12 111. pētījumā (n=39), vidējais svērtais kopējais Hb līmenis bija normāls (28/39 pacientiem, 71,8%) vai gandrīz normāls (11/39 pacientiem, 28,2%). Pacientu skaitā ar gandrīz normālu svērto kopējo Hb līmeni bija 6 vīrieši un 5 sievietes, attiecīgi ar vidējo svērto kopējo Hb < 0,1 līdz 0,7 g/dl robežās un < 0,4 līdz 1,4 g/dl robežās no PVO vecuma un dzimuma atkarīgā atsauces sliekšņa.

Apakšgrupu analīze, izvērtējot vecuma, dzimuma, rases vai genotipa apakšgrupu ietekmi uz ar VOK saistītajiem galarezultātiem un hematoloģiskajiem rādītājiem, neliecināja par šo faktoru radītām atšķirībām.

Sirpjveida šūnu anēmija

Pētījums 121 ir pašreiz notiekošs atklāts, daudzcentru, vienas grupas pētījums Casgevy drošuma un efektivitātes izvērtēšanai pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar smagu sirpjveida šūnu anēmiju. Pēc 24 mēnešu ilga novērošanas perioda pētījumā 121 pacientus aicināja iesaistīties pētījumā 131, kas ir pašreiz notiekošs ilgtermiņa drošuma un efektivitātes pētījums.

Pētījumā iekļāva pacientus, kuriem anamnēzē bija vismaz 2 smagas vazookluzīvās krīzes (VOK) gadā 2 gadu laikā pirms skrīninga, kas definētas kā:

- akūtu sāpju notikums, kura dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums un ārstēšana ar pretsāpju zālēm (opioīdiem vai intravenozi lietojamiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem [NSPIL]) vai eritrocītu pārliešana;
- akūts krūškurvja sindroms;
- priapisms, kas ildzis > 2 stundas un kura dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums;
- liesas sekvestrācija.

Pētījumā iekļāva pacientus ar $Hb^{S/S}$, $Hb^{S/\beta 0}$ un $Hb^{S/\beta +}$ genotipu. Turklāt pacientu novērtējumam pēc Lanska vai Karnovska skalas bija jābūt ≥ 80%.

Pacientus neiekļāva pētījumā, ja viņiem bija pieejams HCŠ donors ar atbilstošu HLA. Pētījumā neiekļāva arī pacientus, kuriem konstatēta progresējusi aknu slimība, neārstēta mojamoja slimība anamnēzē vai mojamoja slimība, kas pēc pētnieka domām rada pacientam asiņošanas risku. Pacientiem vecumā no 12 līdz 16 gadiem bija nepieciešams normāls transkraniālās doplerogrāfijas (TKD) rezultāts, un pacientus vecumā no 12 līdz 18 gadiem neiekļāva pētījumā, ja konstatēja TKD izmaiņas vidējā smadzeņu artērijā un iekšējā miega artērijā.

No 58 pacientiem, kuri uzsāka mobilizāciju 121. pētījumā, 11 pacienti (19,0 %) pārtrauca dalību pēc mobilizācijas un aferēzes uzsākšanas un pirms Casgevy ievadīšanas. Seši pacienti (10,3%) nesasniedza minimālo devu. Pieci pacienti (8,6%) pārtrauca dalību nelīdzestības vai atsauktas piekrišanas dēļ vai tādēļ, ka vairs neatbilda piemērotības prasībām.

Galvenie demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi (1) visiem pacientiem, kuri uzņemti pētījumā 121, un (2) visiem pacientiem, kuri saņēma infūziju ar Casgevy pētījumā 121, ir apkopoti zemāk 8. tabulā.

8. tabula. Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi pētījumā 121

Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi	**Casgevy Uzņemtie pacienti (N=63)** *	**Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti (N=43)** †
Vecums (gadi), n (%)		
Pieaugušie (≥ 18 un ≤ 35 gadi)	50 (79.4%)	31 (72,1%)
Pusaudži (≥ 12 un < 18 gadi)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Visas vecuma grupas (≥ 12 un ≤ 35 gadi)		
Mediāna (min.; maks.)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Sievietes	27 (42,9%)	19 (44,2%)

Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi	Casgevy Uzņemtie pacienti (N=63) *	Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti (N=43) †
Rase, n (%)		
Melnā jeb afroamerikāņu	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Baltā	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Cita	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotips, 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%)
Ikgadējais smagu VOK biežums 2 gadu laikā pirms iekļaušanas (notikumi/gadā)		
Mediāna (min.; maks.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Ikgadējais hospitalizāciju biežums gadā smagu VOK dēļ 2 gadu laikā pirms iekļaušanas (notikumi/gadā)		
Mediāna (min.; maks.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Ikgadējais hospitalizācijas ilgums gadā smagu VOK dēļ 2 gadu laikā pirms iekļaušanas (dienas/gadā)		
Mediāna (min.; maks.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Ikgadējais transfūzijai nepieciešamo eritrocītu vienību skaits ar SŠA saistītām indikācijām 2 gadu laikā pirms iekļaušanas (vienības/gadā)		
Mediāna (min.; maks.)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N ir kopējais uzņemto pacientu skaits, kuri parakstījuši informēto piekrišanu.

† Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim no 43 pacientiem, kuriem tika ievadīts Casgevy, un 4 pacientiem, kuri gaidīja uz Casgevy infūziju.

‡ Dati par pacientiem ar citiem genotipiem nav pieejami.

Mobilizācija un aferēze

Pacientiem veica eritrocītu apmaiņas procedūras vai parastas transfūzijas vismaz 8 nedēļas pirms plānotās mobilizācijas, un viņi turpināja saņemt transfūzijas vai eritrocītu apmaiņas procedūras līdz mieloablatīvās sagatavošanas uzsākšanai. HbS līmenis saglabājās < 30% no kopējā Hb, savukārt kopējā Hb koncentrācija saglabājās ≤ 11 g/dl.

Lai panāktu cilmes šūnu mobilizāciju pirms aferēzes, pacientiem pētījumā 121 ievadīja plānoto pleriksafora devu 0,24 mg/kg subkutānas injekcijas veidā aptuveni 2 līdz 3 stundas pirms katras plānotās aferēzes procedūras. Pacientiem aferēzes procedūru veica līdz 3 dienām pēc kārtas, lai sasniegtu nepieciešamo šūnu daudzumu ražošanai un nemodificētām CD34+ glābējšūnām. Casgevy sagatavošanai un $CD34^+$ glābējšūnu savākšanai nepieciešamo mobilizācijas ciklu un aferēzes procedūru mediāna (min.; maks.) un vidējais skaits (SN) bija attiecīgi 2 (1; 6) un 2,21 (1,30).

Sagatavošana pirms terapijas
Pirms ārstēšanas ar Casgevy visi pacienti saņēma pilnu mieloablatīvo sagatavošanas terapiju ar busulfānu. Busulfānu ievadīja 4 dienas pēc kārtas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot centrālo venozo katetru, un plānotā sākotnējā busulfāna deva bija 3,2 mg/kg/dienā vienu reizi dienā vai 0,8 mg/kg ik pēc 6 stundām. Busulfāna līmeni plazmā noteica, atkārtoti ņemot asins paraugus, un devu pielāgoja iedarbības uzturēšanai mērķa diapazonā. Lietojot vienu reizi dienā, busulfāna četru dienu mērķa kumulatīvā iedarbība bija 82 mg*h/l (diapazons: 74 līdz 90 mg*h/l), kas atbilst AUC_{0-24h} 5000 µM*min (diapazons: 4500 līdz 5500 µM*min). Lietojot devu ik pēc 6 stundām, busulfāna četru dienu mērķa kumulatīvā iedarbība bija 74 mg*h/l (diapazons: 59 līdz 89 mg*h/l), kas atbilst AUC_{0-6h} 1125 µM*min (diapazons: 900 līdz 1350 µM*min).

Visi pacienti pirms sagatavošanas terapijas ar busulfānu saņēma pretkrampju profilakses zāles, izņemot fenitoīnu. Fenitoīnu nelietoja pretkrampju profilaksei, ņemot vērā tā spēju ierosināt citohroma P450 indukciju, kas palielina busulfāna klīrensu.

Aknu vēnu oklūzijas slimības (VOS)/aknu sinusoidālās obstrukcijas sindroma profilakse tika veikta saskaņā ar vietējām un iestādes vadlīnijām.

Casgevy ievadīšana
Pacientiem Casgevy ievadīja intravenozas infūzijas veidā, un devas mediāna (min.; maks.) bija 4,0 (2,9; 14,4) × 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg. Visiem pacientiem pirms Casgevy infūzijas ievadīja antihistamīna līdzekli un pretdrudža līdzekli.

Pēc Casgevy ievadīšanas
G-CSF lietošana pirmo 21 dienu laikā pēc Casgevy infūzijas netika ieteikta. Tā kā Casgevy ir autologa terapija, imūnsupresīvu līdzekļu lietošana pēc sākotnējās mieloablatīvās sagatavošanas nebija nepieciešama.

Efektivitātes rezultāti – sirpjveida šūnu anēmija
Starpposma analīzi veica 29 pacientiem, kuriem bija ievadīts Casgevy un kuri bija piemēroti primārās efektivitātes analīzes veikšanai. Primārās efektivitātes analīzes kopa (PEK) tika definēta kā visi pacienti, kuri novēroti vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Starpposma analīzes laikā pētījumā bija iekļauti 63 pacienti, un Casgevy bija ievadīts 43 pacientiem. Kopējā novērošanas ilguma mediāna (min.; maks.) bija 17,5 (1,2; 46,2) mēneši pēc Casgevy infūzijas.

Casgevy efektivitāti noteica, pamatojoties uz novērtējumu pacientiem ar vismaz 16 mēnešu novērošanas laiku. Primārais mērķa kritērijs pētījumā 121 bija tādu pacientu īpatsvars, kuriem nebija smagas VOK vismaz 12 mēnešus pēc kārtas jebkurā laikā pirmo 24 mēnešu periodā pēc Casgevy infūzijas (VF12, primārais efektivitātes mērķa kritērijs). Vērtējot šo mērķa kritēriju, smaga VOK tika definēta kā (a) akūtu sāpju notikums, kura dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums un ārstēšana ar pretsāpju zālēm (opioīdiem vai intravenozi lietojamiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem [NSPL]) vai eritrocītu transfūzijām, (b) akūts krūškurvja sindroms, (c) priapisms, kas ilgst > 2 stundas un kura dēļ nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums vai (d) liesas sekvestrācija. Tika vērtēts arī tādu pacientu īpatsvars, kuriem nebija nepieciešama hospitalizācija smagu VOK dēļ vismaz 12 mēnešus pēc kārtas (HF12, galvenais sekundārais mērķa kritērijs). VF12 un HF12 novērtējumu uzsāka 60 dienas pēc pēdējās eritrocītu transfūzijas pēctransplantācijas aprūpes vai SŠA aprūpes ietvaros.

Efektivitātes dati ir attēloti 9. un 10. tabulā. 9. tabulā ir parādīts primārais mērķa kritērijs (1) visiem pacientiem, kuri iekļauti pētījumā 121, un (2) visiem pacientiem, kuriem pētījumā 121 tika ievadīta Casgevy infūzija. 10. tabulā ir parādīti sekundārie mērķa kritēriji pacientiem, kuriem pētījumā 121 tika ievadīta Casgevy infūzija.

9. tabula. Primārais efektivitātes iznākums pacientiem ar SŠA

Primārais mērķa kritērijs	Casgevy Uzņemtie pacienti * (N=46) †	Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti * (N=29) †
Pacientu īpatsvars ar VF12 (%)§ n (%) (95% TI)	 28 (60,9%) (45,4%; 74,9%)	 28 (96,6%) (82,2%; 99,9%)

* Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim.
† N ir kopējais uzņemto pacientu skaits, kuri parakstījuši informēto piekrišanu, izslēdzot pacientus, kuri starpposma analīzes laikā gaidīja Casgevy saņemšanu, un pacientus, kuri bija saņēmuši šīs zāles, bet kuriem vēl nebija iespējams novērtēt primāro efektivitātes mērķa kritēriju.
‡ N ir kopējais pacientu skaits primārās efektivitātes analīzes kopā (PEK), kas ir pilnas analīzes kopas (PAK) apakškopa. PEK definēja kā visus pacientus, kuriem bija ievadīta Casgevy infūzija un kuri bija novēroti vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Šajā kopā iekļāva arī pacientus, kuriem novērošanas periods bija īsāks par 16 mēnešiem nāves dēļ vai kuri pārtrauca dalību pētījumā ar Casgevy lietošanu saistītu nevēlamu notikumu vai turpināja saņemt eritrocītu transfūzijas vairāk nekā 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas.
‡ VF12 ir definēts kā pacienti bez smagām VOK vismaz 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. VF12 novērtējums sākās 60 dienas pēc pēdējās eritrocītu transfūzijas pēctransplantācijas aprūpes vai SŠA aprūpes ietvaros.

10. tabula. Sekundārie efektivitātes iznākumi pacientiem ar SŠA

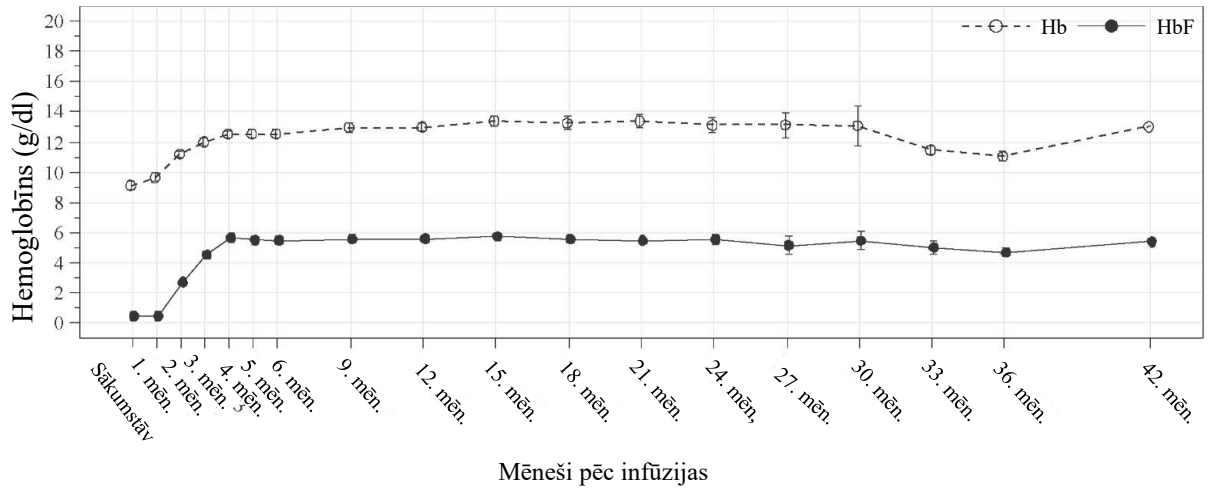
Sekundārie mērķa kritēriji	Casgevy Infūziju saņēmušie pacienti * (N=29) †
Pacientu īpatsvars, kuriem nebija nepieciešama hospitalizācija smagu VOK dēļ vismaz 12 mēnešus (HF12) (%)‡ n (%) (95% TI)	 29 (100%) (88,1%; 100,0%)
Laika periods bez smagām VOK pacientiem, kuri sasniedza VF12 (mēneši) n Mediāna (min., maks.)	 28 20,5 (13,5; 43,6)
Pacientu īpatsvars ar HbF ≥ 20% analīzes laikā, kas saglabājās vismaz 3, 6 un 12 mēnešus (%) n % (95% TI)	 29 100% (88,1%; 100,0%)
Kopējais Hb (g/dl) 6. mēnesis n Vidējais (SN) 24. mēnesis n Vidējais (SN)	 27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
HbF (%) īpatsvars no kopējā Hb 6. mēnesis n Vidējais (SN) 24. mēnesis n Vidējais (SN)	 27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

* Starpposma analīze veikta, pamatojoties uz datiem, kas iegūti līdz 2023. gada aprīlim
† N ietver kopējo pacientu skaitu primārās efektivitātes analīzes kopā (PEK), kas ir pilnas analīzes kopas (PAK) apakškopa. PEK definēja kā visus pacientus, kuri novēroti vismaz 16 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. Šajā kopā iekļāva arī pētāmās personas, kurām novērošanas periods bija īsāks par 16 mēnešiem nāves dēļ vai kuras izstājās no pētījuma ar Casgevy lietošanu saistītu nevēlamu notikumu dēļ vai turpināja saņemt eritrocītu transfūzijas vairāk nekā 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas.

‡ HF12 ir definēts kā pacienti, kuriem nebija nepieciešama hospitalizācija smagu VOK dēļ vismaz 12 mēnešus pēc Casgevy infūzijas. HF12 novērtējums sākās 60 dienas pēc pēdējās eritrocītu transfūzijas pēctransplantācijas aprūpes vai SŠA aprūpes ietvaros.

Kopējais Hb (g/dl) līmenis un HbF (g/dl) līmenis laika gaitā visiem pacientiem, kuri saņēma Casgevy sirpjveida šūnu anēmijas ārstēšanai, ir norādīti 2. attēlā.

2. attēls. Vidējais kopējais Hb (g/dl) un HbF (g/dl) līmenis laika gaitā pacientiem ar SŠA



n																	
HbF	42	42	42	41	40	38	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1
Hb	42	42	42	41	40	39	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1

Līknē attēlotas vidējās vērtības, bet nogriežņi attēlo vidējās +SK un vidējās -SK vērtības katrā vizītē. Pacientu skaits ar pieejamām vērtībām atbilstošajās vizītēs ir norādīts zem attēla.

Kopējā Hb līmeņa vidējās vērtības (SN) palielināšanos novēroja jau 3. mēnesī pēc Casgevy infūzijas, turklāt tā turpināja palielināties līdz 12,5 (1,8) g/dl 6. mēnesī, un vēlāk pieaugums saglabājās.

HbF īpatsvara no kopējā Hb līmeņa vidējā vērtība (SN) 6. mēnesī bija 43,2% (7,6%), un vēlāk šis rādītājs saglabājās stabils.

Palielinoties HbF līmenim, visiem pacientiem pēc terapijas saņemšanas 3. mēnesī palielinājās cirkulācijā esošo HbF ekspresējošo eritrocītu (F šūnu) īpatsvara vidējā vērtība (SN) līdz 70,4% (14,0%), un vēlāk tā 6. mēnesī palielinājās līdz 93,9% (12,6%), turklāt pēc tam līmenis saglabājās stabils, liecinot par pastāvīgu pancelulāru HbF ekspresiju.

Apakšgrupu analīze, izvērtējot vecuma, dzimuma, rases vai genotipa apakšgrupu ietekmi uz ar VOK saistītajiem mērķa kritērijiem un hematoloģiskajiem rādītājiem, neliecināja par šo faktoru radītām atšķirībām.

<u>Pediatriskā populācija</u>

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Casgevy vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar bētatalasēmiju un sirpjveida šūnu anēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Casgevy ir autologas šūnu terapijas zāles, kas satur $CD34^+$ šūnas, kuras *ex vivo* rediģētas ar CRISPR/Cas9 metodi. Casgevy īpašību dēļ standarta farmakokinētikas pētījumi par zāļu uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un elimināciju nav piemērojami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Casgevy ir $CD34^+$ šūnu produkts, kas rediģēts ar CRISPR/Cas9 tehnoloģiju, tāpēc nav veikti tradicionālie mutagenitātes, kancerogenitātes un fertilitātes, reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumi.

Toksikoloģiskās īpašības tika novērtētas subletāli apstarotām NSG pelēm ar imūndeficītu, kas saņēma devu $3{,}33 \times 10^7$ rediģētas $CD34^+$ šūnas/kg ķermeņa masas. Šajā 20 nedēļu pētījumā nebija pierādījumu par mērķorgānu toksicitāti vai tumorogenitāti 20 nedēļu pētījumā.

Pētījumi *in vitro* ar eksagamglogēna autotemcelu, kas ražots no veseliem donoriem un pacientiem, neliecināja par ārpusmērķa rediģēšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CryoStor CS5 (satur dimetilsulfoksīdu un dekstrānu 40)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ nedrīkst sajaukt šīs zāles (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Derīguma termiņš

2 gadi ≤ -135 °C temperatūrā.

<u>Pēc atkausēšanas</u>

20 minūtes istabas temperatūrā (20 °C – 25 °C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Casgevy jāuzglabā un jātransportē šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ≤ -135 °C, un tām jāpaliek sasaldētām līdz brīdim, kad pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai nodrošinātu dzīvotspējīgu šūnu pieejamību ievadīšanai pacientam.

Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Casgevy tiek piegādāts kriokonservācijas flakonos, kas izgatavoti no cikliskā olefīna kopolimēra. Katrs flakons satur no 1,5 ml līdz 20 ml Casgevy.

Flakoni ir iepakoti kartona kastītē. Katra kastīte var saturēt līdz 9 flakoniem. Ārējā kastīte satur dažādu flakonu skaitu atkarībā no pacientam nepieciešamās devas.

Casgevy tiek nosūtīts no ražošanas vietas uz ārstniecības iestādes uzglabāšanas telpu kriokonteinerā. Vienā kriokonteinerā var būt vairākas kastītes, kurās var būt vairāki flakoni, kas visi ir paredzēti vienam pacientam.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

No šīm zālēm nedrīkst ņemt paraugus, tās nedrīkst pārveidot vai apstarot. Apstarošana var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Casgevy, jāievēro attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamas infekcijas slimību pārnešanas.

Casgevy saņemšana un uzglabāšana

- Casgevy tiek nosūtītas uz ārstniecības iestādi sasaldētas šķidrā slāpekļa tvaika fāzē.
- Jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst informācijai zāļu marķējumā un sērijas informācijas lapā (LIS).
- Uzglabāt ≤ -135°C temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē līdz atkausēšanas un ievadīšanas gatavības brīdim.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

Sagatavošana infūzijai

- Casgevy atkausēšanas un infūzijas laiks jākoordinē. Iepriekš jāpārliecinās par infūzijas laiku un jāpielāgo atkausēšanas sākuma laiks, lai Casgevy būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs, jo Casgevy jāievada 20 minūšu laikā pēc flakona atkausēšanas. Flakoni jāatkausē un to saturs infūzijā jāievada pa vienam.
- Pirms atkausēšanas jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Casgevy flakona(-iem). Ja pacienta informācija marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam, Casgevy flakonus nedrīkst izņemt no kriogēnās uzglabāšanas.
- Casgevy deva var būt vienā vai vairākos kriokonservētos konkrētam pacientam paredzētos flakonos. Jāuzskaita visi flakoni un, izmantojot pievienoto sērijas informācijas lapu (LIS), jāpārliecinās, vai flakoniem nav beidzies derīguma termiņš.
- Pirms atkausēšanas jāpārbauda, vai flakonā(-os) nav plīsumu vai plaisu. Ja flakons ir bojāts, tā saturu nedrīkst ievadīt.
- Jāsagatavo nepieciešamie materiāli, lai atkausētu un izņemtu zāles no flakona(-iem). Šie materiāli, izņemot ūdens vannu, ir paredzēti vienreizējai lietošanai. Jāsagatavo pietiekami daudz materiālu katram ievadāmajam flakonam:
    - ūdens vanna;
    - spirta salvetes;
    - flakona adapteris (lai nodrošinātu ekstrakciju bez adatas);
    - 18 mikronu nerūsējošā tērauda filtrs;
    - 30 ml šļirce ar *luer-lock* savienojumu;
    - nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (katram flakonam nepieciešami 5 līdz 10 ml);
    - 10 ml šļirce ar *luer-lock* savienojumu skalošanai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Casgevy flakonu atkausēšana

- Ja deva sastāv no vairākiem flakoniem, jāatkausē un jāievada pa vienam flakonam. Flakona atkausēšanas laikā atlikušajiem flakoniem jāpaliek kriogēnajā uzglabāšanā ≤ -135 °C temperatūrā.

- Katrs flakons jāatkausē 37 °C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu. Jāpārliecinās, ka temperatūra ūdens vannā nepārsniedz 40 °C.
- Jāatkausē katrs flakons, turot flakona kakliņu un viegli kustinot pulksteņrādītāju virzienā un pretēji pulksteņrādītāju virzienam. Tas var prasīt aptuveni 10 līdz 15 minūtes.
- Atkausēšanas laikā flakonu nedrīkst atstāt bez uzraudzības.
- Atkausēšana ir pabeigta, kad flakonā vairs nav redzami ledus kristāli.
- Uzreiz pēc atkausēšanas flakons jāizņem no ūdens vannas.
- Atkausētajām zālēm jāizskatās kā caurspīdīgai šūnu dispersijai, bez svešām daļiņām.
- Infūzija jāievada 20 minūšu laikā pēc atkausēšanas.
- Atkausētās zāles nedrīkst no jauna sasaldēt.

Casgevy ievadīšana

Casgevy ir paredzētas tikai autologai lietošanai. Pacienta identitātei jāatbilst pacienta identifikatoriem uz Casgevy flakona(-iem). Casgevy nedrīkst ievadīt, ja pacienta informācija marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam.

Pacienta deva var sastāvēt no vairākiem flakoniem. Jāievada visi flakoni. Jāievada viss katra piegādātā flakona tilpums. Ja ir piegādāts vairāk nekā viens flakons, pirms nākamā flakona atkausēšanas un infūzijas pilnībā jāievada katra flakona saturs.

Flakona adaptera un filtra piestiprināšana

- Jānoņem flakona vāciņa noņemamais cilnis; jānotīra starpsiena ar spirta salveti.
- Jānoņem adaptera smailes vāciņš.
- Ar abu roku īkšķiem un rādītājpirkstiem jāiespiež adapters flakona starpsienā, izdarot vienādu spiedienu, līdz dzirdama viena paukšķoša skaņa.
- Adapters jāpavelk uz augšu, līdz jūtams, ka tas nofiksējas.
- Jāpiestiprina filtrs flakona adapterim.

Casgevy izvilkšana no flakona

- Jāpievieno filtram tukša 30 ml šļirce.
- Jāievelk viss flakona zāļu tilpums.
- Jānoņem ar zālēm pildītā šļirce no filtra un jānoliek malā.
- Tukšā 10 ml šļircē ievelciet 5–10 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- Jāpievieno filtram ar nātrija hlorīda šķīdumu pildīto šļirci.
- Jāinjicē nātrija hlorīda šķīdums Casgevy flakonā un jānoņem tukšā šļirce no filtra. Tukšā šļirce jāizmet.
- Jāpievieno ar zālēm pildītā šļirce filtram.
- Jāievelk flakona saturs zāļu šļircē, pēc tam jānoņem šļirce no filtra.
- Pēc izvēles zāļu/pacienta identifikatora marķējumu var noņemt no sērijas informācijas lapas (LIS) un piestiprināt pie šļirces.

Casgevy ievadīšana caur centrālo venozo katetru

- Casgevy jāievada 20 minūšu laikā pēc zāļu atkausēšanas.
- Pirms katra flakona infūzijas divām personām jāpārbauda un jāpārliecinās par pacienta identitāti pie gultas.
- Casgevy jāievada intravenozas bolus injekcijas veidā (ātra ievade intravenozi).
- Kopējais vienas stundas laikā ievadītais Casgevy tilpums nedrīkst pārsniegt 2,6 ml/kg.
- Casgevy infūzijas laikā neizmantot līnijā uzstādītu filtru.
- Pēc katra Casgevy flakona ievadīšanas jāizskalo primārā caurulīte ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Jāatkārto iepriekš minētās darbības katram atlikušajam flakonam.

Pēc Casgevy ievadīšanas

- Jāuzrauga organisma stāvokļa galvenie rādītāji ik pēc 30 minūtēm, sākot no pirmā Casgevy flakona infūzijas brīža līdz 2 stundām pēc pēdējā Casgevy flakona infūzijas.
- Pēc Casgevy infūzijas jāveic standarta procedūras pacientu uzraudzībai un aprūpei pēc HCŠ transplantācijas.
- Visi asins produkti, kas jāievada pirmo 3 mēnešu laikā pēc Casgevy infūzijas, ir jāapstaro.
- Ārstētie pacienti turpmāk nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoriem.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Casgevy, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Casgevy (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1787/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 09. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Roslin Cell Therapies Limited.
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX,
Apvienotā Karaliste

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Amerikas Savienotās Valstis

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Casgevy (eksagamglogēna autotemcela) lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu.

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek pārdots Casgevy, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, lietot vai pārraudzīt Casgevy ievadīšanu, ir pieejamas/tiek nodrošinātas šādas 2 izglītojošo materiālu paketes, kuru mērķis ir izcelt svarīgākos identificētos un iespējamos Casgevy riskus. Šīs paketes tiks tulkotas vietējā valodā, lai nodrošinātu, ka ārsti un pacienti saprot piedāvātos riska mazināšanas pasākumus:

- **Izglītojošie materiāli ārstiem ietver šādus materiālus.**
  - Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.
  - Zāļu apraksts.
  - Rokasgrāmata pacientiem/aprūpētājiem.
  - Pacienta kartīte.
- **Pacienta informācijas pakete ietver šādus materiālus.**
  - Rokasgrāmata pacientiem/aprūpētājiem.
  - Pacienta kartīte.
  - Lietošanas instrukcija.

- **Rokasgrāmatai veselības aprūpes speciālistiem** jāietver šādi galvenie elementi:
  - VAS jāinformē pacienti, kuri tiek ārstēti ar Casgevy, ka pastāv svarīgs identificēts aizkavētas trombocītu iedzīvošanās risks, kā arī svarīgi potenciāli neitrofilu iedzīvošanās neveiksmes un ar gēnu rediģēšanu saistītas onkoģenēzes riski; un jāsniedz informācija par to, kā šos riskus var mazināt.

  Iepazīstinot ar Casgevy kā ārstēšanas iespēju un pirms tiek pieņemts lēmums par ārstēšanu, VAS jāapspriež Casgevy riska un ieguvuma attiecība, tai skaitā:
  - Aizkavēta trombocītu iedzīvošanās
    - Trombocītu skaits jāuzrauga un jākontrolē atbilstoši standarta vadlīnijām un medicīniskajam vērtējumam. Parādoties klīniskajiem simptomiem, kas liecina par asiņošanu, nekavējoties jāapsver asins šūnu skaita noteikšana un citas atbilstošas pārbaudes.

        - Pacienti jāinformē par aizkavētas trombocītu iedzīvošanās risku, par simptomiem un pazīmēm, kas varētu liecināt par asiņošanu, un par nepieciešamību vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas pazīmes vai simptomi, kas liecina par asiņošanu.
    - Neitrofilu iedzīvošanās neveiksme
        - Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu absolūto neitrofilu skaitu, un infekcijas jāārstē atbilstoši standarta vadlīnijām un medicīniskajam vērtējumam. Neitrofilu iedzīvošanās neveiksmes gadījumā pacientiem jāveic nemodificētu $CD34^+$ glābējšūnu infūzija.
        - Pacienti jāinformē par to, ka gadījumā, ja viņiem pēc Casgevy terapijas rodas neitrofilu iedzīvošanās neveiksme, viņiem būs nepieciešama rezerves $CD34^+$ šūnu infūzija un viņiem nebūs ieguvuma no Casgevy terapijas, un viņi joprojām tiks pakļauti iespējamiem ilgtermiņa riskiem.
    - Ar gēnu rediģēšanu saistīta onkoģenēze
        - Ar gēnu rediģēšanu saistīta onkoģenēze ir teorētisks risks. Pēc Casgevy terapijas pacienti katru gadu jākontrolē saskaņā ar standarta vadlīnijām un medicīnisko atzinumu (tai skaitā jānosaka pilna asins aina). Ja tiek ņemti asins un kaulu smadzeņu paraugi, lai diagnosticētu ļaundabīgu hematoloģisku audzēju, un tas tiek apstiprināts, VAS ir jāpaņem papildu paraugi reģistrācijas apliecības īpašniekam veicamām analīzēm, lai novērtētu ļaundabīgā audzēja saistību ar ārstēšanu ar Casgevy.
        - Pacienti jākonsultē par teorētisko ar gēnu rediģēšanu saistītas onkoģenēzes risku un viņiem jāiesaka vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja viņiem rodas mielodisplāzijas, leikozes un limfomas pazīmes un simptomi.
    - VAS jānodrošina pacientiem/aprūpētājiem Pacienta kartīte un Rokasgrāmata pacientiem/aprūpētājiem.
    - Informācija par ilgtermiņa ietekmi ir ierobežota. Tāpēc tiek veicināta dalība reģistra bāzes ilgtermiņa pētījumā, kurā tiek novērtēti ilgtermiņa drošuma un efektivitātes iznākumi pacientiem, kuri saņēmuši Casgevy TAT vai SŠA ārstēšanai. VAS ir jāatgādina pacientiem, cik svarīgi ir iesaistīties šajā 15 gadus ilgajā reģistra bāzes pētījumā par ilgtermiņa ietekmi un kā iegūt papildu informāciju.

- **Pacienta brīdinājuma kartītei** jāietver šādi galvenie elementi.
    - Šī kartīte ir paredzēta, lai informētu VAS, ka pacients ir saņēmis Casgevy infūziju.
    - Pacientam ir jāuzrāda pacienta kartīte ārstam vai medmāsai ikreiz, kad notiek medicīniskā vizīte.
    - Pacientam jāveic asins analīzes atbilstoši ārsta norādījumiem.
    - Pacientam jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas zema trombocītu vai balto asins šūnu līmeņa pazīmes: stipras galvassāpes, neparasta zilumu veidošanās, ilgstoša asiņošana vai asiņošana bez redzama iemesla (piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, izkārnījumos, vemšana ar asinīm vai asiņu atklepošana), drudzis, drebuļi vai infekcijas.
    - Pastāv teorētisks asins vēža risks. Pacientam jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas noguruma pazīmes, neizskaidrojams drudzis, svīšana naktī, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums, biežas infekcijas, elpas trūkums vai limfmezglu pietūkums.

- **Rokasgrāmatai pacientiem/aprūpētājiem** jāietver šādi galvenie elementi.

  Rokasgrāmatā ir paskaidrots, cik svarīgi ir pilnībā izprast Casgevy ārstēšanas riska un ieguvuma attiecību un ka informācija par ilgtermiņa ietekmi ir ierobežota.

  Tāpēc, pirms tiek pieņemts lēmums par terapijas uzsākšanu, ārsts ar pacientu/aprūpētāju apspriedīs šādus jautājumus.

  - Kā var atpazīt un mazināt svarīgo aizkavētas trombocītu iedzīvošanās un svarīgo iespējamo neitrofilu iedzīvošanās neveiksmes risku, tai skaitā nepieciešamību regulāri uzraudzīt trombocītu un neitrofilu skaitu, veicot regulāras asins analīzes, līdz tie ir atgriezušies drošā līmenī.
  - Paskaidros, ka pastāv ar gēnu rediģēšanu saistīts teorētisks onkoģenēzes risks un ir nepieciešams veikt uzraudzību katru gadu.
  - Paskaidros, ka pēc Casgevy terapijas neitrofilu iedzīvošanās neveiksmes gadījumā tiks ievadītas nemodificētas glābējšūnas un pacientam nebūs ieguvuma no Casgevy terapijas, tomēr pacients joprojām būs pakļauts iespējamiem ilgtermiņa riskiem.
  - Ieteiks vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas zema trombocītu skaita pazīmes: stipras galvassāpes, neparasta zilumu veidošanās, ilgstoša asiņošana vai asiņošana bez redzama iemesla (piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, izkārnījumos, vemšana ar asinīm, vai asiņu atklepošana).
  - Ieteiks pacientam vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas zema balto asins šūnu līmeņa pazīmes: drudzis, drebuļi vai infekcijas.
  - Tā kā teorētisks risks ir asins vēzis, ieteiks vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas jebkādas asins vēža pazīmes, piemēram, nogurums, neizskaidrojams drudzis, svīšana naktī, neizskaidrojams ķermeņa masas zudums, biežas infekcijas, elpas trūkums vai limfmezglu pietūkums.
  - Pacients saņems pacienta kartīti, kas jāuzrāda jebkuram ārstam vai medmāsai jebkuras medicīniskās vizītes laikā.
  - Informēs, ka informācija par Casgevy ilgtermiņa ietekmi ir ierobežota, un par to, cik svarīgi ir piedalīties 15 gadus ilgajā reģistra bāzes pētījumā ilgtermiņa uzraudzībai.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vairāk raksturotu eksagamglogēna autotemcela ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, pacientiem ar no transfūzijas atkarīgas bēta talasēmijas (TAT) un smagas sirpjveida šūnu anēmijas (SŠA) ārstēšanai vecumā no 12 gadiem, RAĪ jāveic pētījums, pamatojoties uz reģistra datiem atbilstoši saskaņotajam protkolam, un jāiesniedz šī pētījuma rezultāti.	2043. gada 31. decembris

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu	2026. gada 31.

Apraksts	Izpildes termiņš
pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 111 (1./2./3. fāzes pētījums, kurā izvērtē eksagamglogēna autotemcela vienreizējas devas drošumu un efektivitāti pētāmajām personām ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju) galīgie rezultāti.	augusts
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 121 (1./2./3. fāzes pētījums, kurā izvērtē eksagamglogēna autotemcela vienreizējas devas drošumu un efektivitāti pētāmajām personām ar smagu SŠA) galīgie rezultāti.	2026. gada 31. augusts
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 151 (3. fāzes pētījums, kurā izvērtē eksagamglogēna autotemcela vienreizējas devas drošumu un efektivitāti pediatriskajiem pacientiem ar smagu SŠA vecumā no 2 līdz 11 gadiem) galīgos rezultātus.	2027. gada 31. decembris
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT) un smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 161 (3.b fāzes pētījums, kurā izvērtē eksagamglogēna autotemcela vienreizējas devas efektivitāti un drošumu pētāmajām personām ar TAT vai smagu SŠA) starpposma rezultāti.	2027. gada 31. decembris
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 171 (3. fāzes pētījums, kurā izvērtē eksagamglogēna autotemcela vienreizējas devas drošumu un efektivitāti pētāmajām personām ar smagu β^S/β^C genotipa SŠA) galīgie rezultāti.	2032. gada 30. jūnijs
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT) un smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ saskaņā ar saskaņoto protokolu ir jāveic pētījums, pamatojoties uz reģistra datiem, un jāiesniedz šī pētījuma starpposma rezultāti.	Starpposma ziņojums: 2027. gada 31. decembris Progresa ziņojumi: ar ikgadēju atjaunināšanu
Lai apstiprinātu eksagamglogēna autotemcela efektivitāti un drošumu pacientiem ar no transfūzijas atkarīgu bēta talasēmiju (TAT) un smagu sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA) vecumā no 12 gadiem, RAĪ ir jāiesniedz pētījuma 131 (ilgtermiņa novērošanas, atklāts pētījums, kurā 15 gadus izvērtē eksagamglogēna autotemcela drošumu un efektivitāti pētāmajām personām ar TAT un smagu SŠA, kuras iepriekšējos pētījumos saņēma ārstēšanu ar eksagamglogēna autotemcelu) starpposma rezultāti.	Starpposma ziņojumi: 2026. gada 31. augusts un 2029. gada 31. augusts

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Casgevy 4 – 13 × 10^6 šūnu/ml dispersija infūzijām
exagamglogene autotemcel ($CD34^+$ šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas cilvēka $CD34^+$ šūnas, kas rediģētas *BCL11A* gēna eritroīdu specifiskajā pastiprinātāja rajonā. Katrs flakons satur 4 – 13 × 10^6 šūnas/ml.
Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

CryoStor CS5 (satur dimetilsulfoksīdu un dekstrānu 40). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām
1,5 līdz 20 ml flakonā
Skatiet sērijas informācijas lapu, lai uzzinātu šim pacientam paredzēto flakonu skaitu un $CD34^+$ šūnu skaitu katrā flakonā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonus kastītē ≤ -135 °C temperatūrā, līdz tie ir gatavi atkausēšanai un ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1787/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Pacienta ID:
Vārds:
Uzvārds:
Pacienta DOB:
COI ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Casgevy 4 – 13 × 10^6 šūnu/ml dispersija infūzijām
exagamglogene autotemcel ($CD34^+$ šūnas)
Tikai intravenozai lietošanai.

2. IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Pacienta ID:
Vārds:
Uzvārds:
Pacienta DOB:
COI ID:
Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1,5 līdz 20 ml flakonā
Skatiet Sērijas informācijas lapu, lai uzzinātu šim pacientam paredzēto flakonu skaitu un $CD34^+$ šūnu skaitu katrā flakonā.

6. CITS

Tikai autologai lietošanai.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA ZĀĻU SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPĀ (*LIS*), KAS IEKĻAUTA KATRĀ SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Casgevy 4 – 13 × 10^6 šūnu/ml dispersija infūzijām
exagamglogene autotemcel ($CD34^+$ šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas cilvēka $CD34^+$ šūnas, kas rediģētas *BCL11A* gēna eritroīdu specifiskajā pastiprinātāja rajonā. Katrs flakons satur 4 – 13 × 10^6 šūnas/ml.
Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS UN ZĀĻU DEVA

Informācija par piegādāto sēriju(-ām):

Sērijas numurs	**COI**	**SEC**	**DIN** (Savākto šūnu saraksts)	**Flakonu skaits**	**Kopējais tilpums** (ml)	**Zāļu $CD34^+$ koncentrācija** (× 10^6 šūnas/ml)	**Kopā $CD34^+$ šūnas** (× 10^6)

	Flakonu skaits devai	**Deva** (× 10^6 $CD34^+$ šūnas/kg)
Kopā		

Šajā iepakojumā iekļautās šļirces marķējums(-i): [Katram flakonam ir nodrukāta viena šļirces etiķete.]

Pacienta ID: Vārds: Uzvārds: Pacienta DOB: COI ID: Lot

4. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saglabājiet šo dokumentu, lai tas būtu pieejams, gatavojoties Casgevy ievadīšanai.
Tikai autologai lietošanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonus kastītē ≤ -135 °C temperatūrā, līdz tie ir gatavi atkausēšanai un ievadīšanai. Ja deva sastāv no vairākiem flakoniem, atkausējiet un ievadiet pa vienam flakonam. Pēc atkausēšanas nesasaldēt atkārtoti.

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA SĒRIJAS SPECIFISKA INFORMĀCIJA

EXP:

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

9. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

SEC:
Pacienta ID:
Vārds:
Uzvārds:
Pacienta DOB:
COI ID:
DIN:

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1787/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

Casgevy 4–13 × 10^6 šūnu/ml dispersija infūzijām
exagamglogene autotemcel ($CD34^+$ šūnas)

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Casgevy un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Casgevy saņemšanas
3. Kā ir izgatavots Casgevy un kā to saņemsiet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Casgevy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Casgevy un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Casgevy

Casgevy ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu eksagamglogēna autotemcelu.

Casgevy ir izstrādāts konkrēti Jums un ir izgatavots no Jūsu paša asins cilmes šūnām. No asins cilmes šūnām var attīstīties citas asins šūnas, tajā skaitā eritrocīti, leikocīti un trombocīti. Šīs šūnas tiek iegūtas no Jūsu asinīm, pēc tam tās tiek ģenētiski modificētas un vēlāk tās slimnīcā kā transplantāts tiek ievadītas Jums atpakaļ.

Kādam nolūkam Casgevy lieto

Casgevy lieto, lai ārstētus:
- **pacientus vecumā no 12 gadiem ar bēta talasēmiju,** kuriem nepieciešamas regulāra asins pārliešana (no transfūzijas atkarīga talasēmija, TAT). Cilvēkiem ar TAT ģenētiska defekta dēļ neveidojas pietiekams hemoglobīna (asinīs esoša proteīna, kas transportē skābekli organismā) daudzums. Tas izraisa anēmiju, un viņiem ir nepieciešama regulāra asins pārliešana.
- **pacientus vecumā no 12 gadiem ar sirpjveida šūnu anēmiju (SŠA),** kuriem ir biežas, sāpīgas krīzes (kuras sauc par vazookluzīvām krīzēm, VOK). Pacientiem ar SŠA ģenētiska defekta dēļ ir no citiem cilvēkiem atšķirīgas formas hemoglobīns (sirpjveida hemoglobīns jeb HbS). HbS izraisa patoloģisku sirpjveida sarkano asins šūnu veidošanos, kas salīp kopā un nevar viegli pārvietoties pa asinsvadiem. Tas var izraisīt asinsvadu nosprostošanos, izraisot VOK.

Kā Casgevy darbojas

Casgevy darbojas, palielinot īpaša veida hemoglobīna, ko sauc par F hemoglobīnu (*fetālo hemoglobīnu* jeb HbF), veidošanos. HbF daudzuma palielināšanās uzlabo sarkano asins šūnu (eritrocītu) veidošanos un funkciju. Tā rezultātā cilvēkiem ar TAT var nebūt nepieciešamas asins pārliešanas un cilvēkiem ar sirpjveida šūnu anēmiju var nebūt VOK.

2. Kas Jums jāzina pirms Casgevy saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Casgevy šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija pret eksagamglogēna autotemcelu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir alerģija pret kādu no sastāvdaļām** zālēs**,** kuras Jums tiks ievadītas, lai sagatavotu Jūs ārstēšanai ar Casgevy (skatīt 3. punktu).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai arī neesat par to pārliecināts. Ārstēšana Jums netiks veikta, ja Jums ir alerģija pret kādu no šīm zālēm.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Casgevy saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pirms ārstēšanas ar Casgevy:

- Pirms Casgevy saņemšanas Jums būs jālieto **divi citi zāļu veidi**. Sīkāku informāciju par šīm zālēm skatīt 3. punktā.
  - **Mobilizācijas zāles**, lai pārvietotu asins cilmes šūnas no Jūsu kaulu smadzenēm asinsritē, lai tās varētu savākt Casgevy pagatavošanai. Šis posms ilgs 2-6 dienas.
  - **Sagatavošanas zāles** Jums tiks dotas īsi pirms Casgevy saņemšanas. Tas rada vietu kaulu smadzenēs jaunu asins šūnu augšanai pēc ārstēšanas ar Casgevy.
- Ārsts apspriedīs **sagatavošanas zāļu iespējamo ietekmi uz fertilitāti.** Skatīt zemāk sadaļu *"Fertilitāte vīriešiem un sievietēm".*
- Cilvēkiem ar SŠA var būt grūtāk pārvietot asins cilmes šūnas no kaulu smadzenēm un tādējādi tās savākt, salīdzinot ar cilvēkiem ar TAT. Tādēļ cilvēkiem ar SŠA var būt nepieciešams vairāk mobilizāciju un savākšanu nekā cilvēkiem ar TAT.

Pēc ārstēšanas ar Casgevy:

- Jums kādu laiku būs mazāks daudzums asins šūnu, līdz Casgevy nostiprināsies Jūsu kaulu smadzenēs. Tas ietver:
  - Zemu trombocītu līmeni (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt). Zems trombocītu līmenis var izraisīt asiņošanu.
    Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šīm zema trombocītu līmeņa pazīmēm: stipras galvassāpes, neparasta zilumu veidošanās, ilgstoša asiņošana vai asiņošana bez redzama iemesla, piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, izkārnījumos, vemšana ar asins piejaukumu vai atklepošana ar asinīm.
  - Zemu neitrofilu (balto asins šūnu veida, kas parasti novērš infekcijas) līmeni. Zems neitrofilu līmenis var palielināt infekciju rašanās iespējamību.
    Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šīm zema balto asins šūnu līmeņa pazīmēm: drudzis, drebuļi vai citas infekcijas pazīmes, piemēram, iekaisis kakls, klepus vai elpas trūkums, sāpes vai dedzināšana urinējot vai bieža urinēšana, vai caureja.

- Ārsts uzraudzīs asins šūnu līmeni un sniegs Jums nepieciešamo ārstēšanu. Ārsts pastāstīs Jums, kad trombocīti un neitrofili atgriezīsies drošā līmenī.

- Ārsts uzraudzīs Jūsu asins šūnu līmeni un vispārējo veselību, lai palīdzētu pētniekiem izprast Casgevy ilgtermiņa ietekmi.

- Dažiem pacientiem hemoglobīna līmenis var būt zemāks nekā parasti paredzams viņu vecumam un dzimumam.

- Pēc ārstēšanas ar Casgevy pastāv teorētisks asins vēža (mielodisplāzijas, leikozes vai limfomas) risks, lai gan pētījumos ar Casgevy tas nav novērots. Ārsts novēros Jūs vismaz reizi gadā 15 gadus, lai noteiktu, vai neparādās kādas asins vēža pazīmes.

- Casgevy sastāvdaļas, ko sauc par dimetilsulfoksīdu (DMSO), dekstrānu 40 un Cas9, var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju. Ārsts vai medmāsa uzraudzīs Jūs, vai nerodas alerģiskas reakcijas pazīmes un simptomi gan ārstēšanas laikā ar Casgevy, gan pēc tās. Skatiet arī 2. punktu "Casgevy satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)".

- Casgevy tiek pārbaudīta infekciozu mikrobu klātbūtne, taču saglabājas neliels infekcijas risks. Ārsts vai medmāsa Jūs uzraudzīs, vai neparādās infekciju pazīmes un simptomi, un nodrošinās nepieciešamo ārstēšanu.

- Pēc ārstēšanas ar Casgevy **Jūs nedrīkstat ziedot** asinis, orgānus, audus vai šūnas.

- Casgevy ir izgatavotas no Jūsu šūnām un tiek ievadītas tikai Jums. Informācija par šūnu izcelsmes zālēm ir jāuzglabā 30 gadus slimnīcā, kurā saņemat ārstēšanu. Saglabātajā informācijā būs Jūsu vārds, uzvārds, zāļu nosaukums un ievadītās(-o) Casgevy sērijas(-u) numurs(-i).

Ja Casgevy terapiju nevar pabeigt vai tā neizdodas
Ja Casgevy nevar saņemt pēc sagatavošanas zālēm vai ja modificētās asins cilmes šūnas nenostiprinās organismā, ārsts var izlemt ievadīt Jums injekciju vēnā, kas satur Jūsu glābējšūnas (Jūsu oriģinālās un neapstrādātās asins cilmes šūnas), kas tika savāktas un uzglabātas pirms ārstēšanas sākuma (skatīt 3. punktu). Ja Jūs saņemsiet glābējšūnas, Jums nebūs ieguvuma no terapijas un Jums joprojām būs nepieciešama TAT vai SŠA ārstēšana.

Bērni līdz 12 gadu vecumam

Casgevy nedrīkst ievadīt bērniem, kuri ir jaunāki par 12 gadiem. Vēl nav zināms, vai Casgevy šiem bērniem ir drošas un efektīvas.

Citas zāles un Casgevy

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet zāles, kas no organisma izvada dzelzi (helātus veidojošus līdzekļus, piemēram, deferoksamīnu, deferipronu un/vai deferaziroksu), vismaz 7 dienas pirms sagatavošanas zāļu saņemšanas. Ārsts ieteiks, vai un kad varēsiet sākt lietot šīs zāles pēc Casgevy terapijas.

Nelietojiet citas zāles sirpjveida šūnu anēmijas ārstēšanai (piemēram, hidroksiurīnvielu/hidroksikarbamīdu, krizanlizumabu vai vokselotoru) vismaz 8 nedēļas pirms mobilizācijas un sagatavošanas zāļu ievadīšanas. Ārsts ieteiks, vai un kad Jums jāsāk lietot šīs zāles pēc Casgevy terapijas.

Vakcīnas, kuras sauc par dzīvajām vakcīnām, nedrīkst ievadīt 6 nedēļas pirms sagatavošanas zāļu, ko lieto, lai sagatavotos Casgevy ārstēšanai, ievadīšanas, kā arī pēc ārstēšanas, kamēr Jūsu imūnsistēma (organisma aizsardzības sistēma) atjaunojas. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešama jebkāda vakcinācija.

Grūtniecība

Šo ārstēšanu nedrīkst veikt grūtniecības laikā sagatavošanas zāļu iespējamās ietekmes dēļ. Casgevy ietekme uz sievietēm grūtniecības laikā nav zināma. Konsultējieties ar ārstu par grūtniecību pēc Casgevy saņemšanas.

Ja esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība pēc Casgevy terapijas, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms mobilizācijas un sagatavošanas zāļu lietošanas uzsākšanas **Jums tiks veikts grūtniecības tests**, lai pārliecinātos, ka Jums nav grūtniecības.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, vai vīrietis, kuram ir iespējams kļūt par tēvu, **Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode**, sākot no mobilizācijas sākuma un **vismaz 6 mēnešus** pēc Casgevy saņemšanas. Konsultējieties ar ārstu par piemērotām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti
Ņemot vērā sagatavošanas zāļu iespējamo ietekmi, **sagatavošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc**. Nav zināms, vai Casgevy sastāvdaļas var izdalīties mātes pienā. Ārsts apspriedīs ar Jums barošanas ar krūti ieguvumu Jūsu bērnam, salīdzinot ar iespējamiem ārstēšanas riskiem.

Fertilitāte vīriešiem un sievietēm
Pēc sagatavošanas zāļu lietošanas Jums var nebūt iespējama grūtniecības iestāšanās vai kļūšana par bērna tēvu. **Pirms terapijas saņemšanas Jums ir jāapspriež savas iespējas ar ārstu.** Tās var ietvert reproduktīvā materiāla (piemēram, olšūnu, spermas) uzglabāšanu, lai to izmantotu vēlāk.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Pirms Casgevy terapijas lietotās mobilizācijas un sagatavošanas zāles var izraisīt reiboni un nogurumu. Ja jūtat reiboni, nogurumu vai sliktu pašsajūtu, nevadiet transportlīdzekli, neapkalpojiet mehānismus un nepiedalieties aktivitātēs, kurās Jums jāsaglabā modrība.

Casgevy satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)
Šīs zāles satur aptuveni 5,3-70 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,3-4% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Kopējais flakonu skaits, kas veido devu, katram pacientam ir atšķirīgs.

Šīs zāles satur aptuveni 50 mg DMSO vienā ml. Skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

3. Kā ir izgatavots Casgevy un kā to saņemsiet

Casgevy tiek ievadīts tikai vienu reizi.

Casgevy drīkst ievadīt tikai kvalificētā ārstniecības centrā (specializētā slimnīcā) ārsti, kuriem ir pieredze cilmes šūnu transplantācijā un pacientu ar asins slimībām, piemēram, TAT un SŠA, ārstēšanā.

1. DARBĪBA. Pirms Casgevy terapijas ārsts Jums ievadīs **mobilizācijas zāles**. Šīs zāles pārvieto asins cilmes šūnas no Jūsu kaulu smadzenēm asinsritē. Pēc tam šūnas tiek savāktas iekārtā, kas atdala dažādas asins šūnas (to sauc par *aferēzi*). Visa darbība var notikt vairāk nekā vienu reizi. Katra savākšanas darbība aizņem aptuveni vienu nedēļu.

Slimnīcā tiek savāktas un uzglabātas arī **"glābējšūnas"**. Tās ir Jūsu esošās asins cilmes šūnas, un tās tiek turētas neapstrādātas gadījumam, ja ārstēšanas procesā rodas problēmas. Skatīt 2. punktā augstāk "*Ja Casgevy terapiju nevar pabeigt vai tā neizdodas*".

2. DARBĪBA. Jūsu asins cilmes šūnas tiks nosūtītas uz ražošanas vietu, kur tās **tiks izmantotas Casgevy pagatavošanai**. Var paiet līdz pat 6 mēnešiem no šūnu savākšanas brīža, lai saražotu un pārbaudītu Casgevy, pirms to nosūta atpakaļ ārstam.

3. DARBĪBA. Īsi pirms cilmes šūnu transplantācijas ārsts slimnīcā Jums dos **sagatavošanas zāles**. Šī darbība aizņem apmēram 2 līdz 6 dienas un tā sagatavos Jūs ārstēšanai, izvadot šūnas no kaulu smadzenēm, lai tās varētu aizstāt ar modificētajām Casgevy šūnām. Pēc šo zāļu ievadīšanas Jūsu asins

šūnu skaits samazināsies līdz ļoti zemam līmenim (skatīt 4. punktu). No šī brīža Jūs paliksiet slimnīcā līdz Casgevy infūzijas beigām.

4. DARBĪBA. Viens vai vairāki Casgevy flakoni tiks ievadīti vēnā injekcijas veidā caur centrālo venozo katetru. Centrālie venozie katetri ir plānas, elastīgas caurulītes, kuras ārsts ievieto lielā vēnā, lai piekļūtu asinsritei. Katetru lietošanas risks ir infekcijas un asins recekļu veidošanās. Ārsts un medmāsas Jūs uzraudzīs, lai atklātu jebkādas centrālā venozā katetra komplikācijas. Var paiet dažas stundas, līdz tiks veiktas visas injekcijas. Pēc Casgevy ievadīšanas Jūs turpināsiet uzturēties slimnīcā, lai Jūsu veselības aprūpes komanda varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu atveseļošanos. Tas var ilgt aptuveni 2 mēnešus, taču ilgums var atšķirties. Ārsts izlems, kad varat doties mājās.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Par iespējamajām blakusparādībām konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Dažas blakusparādības ir saistītas ar mobilizācijas zālēm un sagatavošanas zālēm. Jums jāizlasa arī šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Tālāk norādītās nopietnās blakusparādības var rasties dažu pirmo dienu vai nedēļu laikā pēc ārstēšanas, bet var attīstīties arī daudz vēlāk.

- Sāpes vēdera augšdaļā labajā pusē zem ribām, acu vai ādas dzeltēšana, straujš ķermeņa masas pieaugums, roku, kāju un vēdera pietūkums un apgrūtināta elpošana.
  Tās var liecināt par nopietnu aknu slimību, ko sauc par vēnu oklūzijas slimību.
- Stipras galvassāpes, neparasta zilumu veidošanās, ilgstoša asiņošana vai asiņošana bez redzama iemesla, piemēram, deguna asiņošana, smaganu asiņošana, asinis urīnā, izkārnījumos, vemšana ar asins piejaukumu vai atklepošana ar asinīm.
  Tās var būt trombocitopēnijas, zema trombocītu skaita, pazīmes, kas var samazināt asins recēšanas spēju un var izraisīt asiņošanu.
- Drudzis, drebuļi vai infekcijas.
  Tās var būt neitropēnijas, zema balto asins šūnu (neitrofilu, kas cīnās ar infekcijām) **līmeņa pazīmes**.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet ārstam**.

<u>Citas blakusparādības, kas var rasties, lietojot mobilizācijas zāles un šūnu savākšanas procesā</u>

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša
- vemšana
- galvassāpes
- vēdera sāpes
- sāpes muskuļos vai kaulos

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- plaušu slimība ar pēkšņām sāpēm krūškurvī, drudzi, apgrūtinātu elpošanu un šķidruma uzkrāšanās pazīmēm plaušās krūškurvja rentgenogrammā, kas rodas sirpjveida šūnu anēmijas gadījumā (akūts krūškurvja sindroms)
- sāpīga sirpjveida šūnu krīze (sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi)
- drudzis
- paaugstināts balto asins šūnu līmenis (leikocitoze)
- caureja
- sāpes mutes dobumā un rīklē
- nejutīgums mutes dobumā
- sāpes locītavās

- vispārējas sāpes
- noguruma sajūta
- zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija)
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija)
- augsts fosfātu līmenis asinīs (hiperfosfatēmija)

Citas blakusparādības, kas var rasties, lietojot sagatavošanas zāles

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- drudzis periodā, kad ir zems neitrofilu (balto asins šūnu veids) skaits (febrilā neitropēnija*)*
- zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija)
- zems limfocītu (balto asins šūnu veids) līmenis (limfopēnija)
- zems balto asins šūnu skaits (*leikopēnija*)
- zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija)
- augsts fosfātu līmenis asinīs (hiperfosfatēmija)
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija)
- zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija)
- šķidruma aizture
- galvassāpes
- drudzis
- noguruma sajūta
- deguna asiņošana
- slikta dūša
- vemšana
- vēdera sāpes
- kuņģa gļotādas iekaisums
- aizcietējums
- caureja
- sāpes mutes dobumā un rīklē
- gļotādu (piemēram, smaganu) iekaisums (mukozīts)
- samazināta ēstgriba
- ķermeņa masas samazināšanās
- sāpes muskuļos vai kaulos
- sausa āda
- plēkšņaina āda
- ādas un nagu krāsas pārmaiņas
- sīki asins plankumi zem ādas
- izsitumi
- matu izkrišana *(*alopēcija)
- augsts bilirubīna (sarkano asins šūnu sadalīšanās produkta) līmenis asinīs, kas var izraisīt ādas un acu dzeltēšanu (hiperbilirubinēmiju).
- paaugstināts aknu enzīmu (alanīnaminotransferāzes) līmenis asinīs

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pneimonijai līdzīgu simptomu kopums, piemēram, drudzis, drebuļi, klepus un elpošanas problēmas, kas rodas bez infekcijas pazīmēm plaušās (idiopātiskās pneimonijas sindroms)
- plaušu nespēja piesaistīt asinīm skābekli (elpošanas mazspēja)
- apgrūtināta elpošana
- infekcija asinīs *(*sepse)
- infekcija asinīs, ko izraisa Klebsiella baktērija (Klebsiella sepse)
- plaušu infekcija (*pneimonija*)
- sēnīšu izraisīta mutes dobuma infekcija (mutes dobuma kandidāze)

- matu folikulu infekcija (folikulīts)
- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija)
- paaugstināts aknu enzīmu (aspartātaminotransferāze, gamma glutamiltransferāze)
- līmenis asinīs zems asinsspiediens (hipotensija)
- zems skābekļa līmenis asinīs (hipoksija)
- palielinātas aknas
- palielināta liesa
- roku un/vai kāju nervu bojājums, kas izraisa sāpes vai nejutīgumu, dedzināšanas un tirpšanas sajūtu (perifērā neiropātija)
- nervu problēmas, kas izraisa sāpes vai nejutīgumu, dedzināšanas un tirpšanas sajūtu (perifēra sensorā neiropātija*)*
- nervu sāpes
- problēmas ar garšas sajūtu
- neskaidra redze
- sausas acis
- karstuma viļņi
- klepus
- gremošanas traucējumi
- slimība, kurā kuņģa skābe nokļūst virs kuņģa, barības vadā (gastroezofageālā refluksa slimība)
- smaganu asiņošana
- iekaisis kakls
- apgrūtināta rīšana
- iekaisums resnajā zarnā, kas izraisa sāpes un caureju (kolīts)
- barības vada iekaisums (ezofagīts)
- asinis vēmekļos
- taisnās zarnas asiņošana
- kuņģa un zarnu iekaisums
- čūlas mutes dobumā
- vispārējas sāpes
- sāpes urinējot
- urīns asinīs;
- kavētas menstruācijas
- asiņošana starp menstruācijām
- neregulāras menstruācijas,
- sāpes vulvā un makstī
- agrīna menopauze
- ķermeņa masas pieaugums
- zilumu veidošanās
- nieze
- ādas apsārtums
- iegriezumi vai skrāpējumi uz ādas
- zems visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- zems retikulocītu skaits, nenobriedušu sarkano asins šūnu veids (retikulocitopēnija)
- asiņošana smadzeņu zonā, kas saistīta ar līdzsvaru un koordināciju (smadzenīšu hemorāģija)
- patoloģiska šķidruma, kas ieskauj smadzenes un muguras smadzenes, uzkrāšanās (hidrocefālija)
- zems albumīna, asins proteīna, līmenis (hipoalbuminēmija)
- zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija)
- sāpes locītavās
- ilgāks asins recēšanas laiks
- augstāks iekaisuma indikatora līmenis (C-reaktīvais olbaltums)

- ilgāks laiks, līdz transplantētās šūnas sāk augt un ražot normālas asins šūnas (aizkavēta iedzīvošanās)

Citas blakusparādības, kas var rasties, lietojot Casgevy

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- imūnsistēmas traucējumi (hemofagocītiskā limfohistiocitoze), stāvoklis, kad orgānos uzkrājas balto asins šūnu veidi (histiocīti un limfocīti), izraisot pārmērīgu iekaisumu un audu iznīcināšanu. Simptomi var būt drudzis, kas nav infekcijas izraisīts un nereaģē uz antibiotikām, palielinātas aknas un/vai liesa, izsitumi uz ādas, elpošanas traucējumi, viegla zilumu veidošanās, zems asinsspiediens, nieru darbības traucējumi un sirds problēmas.
- apgrūtināta elpošana, kad var būt nepieciešams papildu skābeklis elpošanas atbalstam, reizēm ar sāpēm krūtīs, drudzi, drebuļiem vai klepu (akūts respiratorā distresa sindroms)
- pneimonijai līdzīgu simptomu kopums, piemēram, drudzis, drebuļi, klepus un elpošanas problēmas, kas rodas bez infekcijas pazīmēm plaušās (idiopātiskās pneimonijas sindroms)
- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija)
- zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija)
- zems balto asins šūnu skaits (leikopēnija)
- zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija)
- galvassāpes
- sajūtas, kas līdzīgas nejutīgumam, tirpšanai vai durstīšanai (parestēzija)
- deguna asiņošana
- izsitumi
- sīki asins plankumi zem ādas
- drudzis
- drebuļi
- ilgāks laiks līdz transplantētās šūnas sāk augt un ražot normālas asins šūnas (aizkavēta iedzīvošanās)
- notikumi, kā piemēram, drebuļi un paātrināta sirdsdarbība Casgevy ievadīšanas laikā (ar infūziju saistītas reakcijas)

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām. **Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai**, ja kāda no šīm blakusparādībām pastiprinās.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Casgevy

Tālāk norādītā informācija paredzēta tikai ārstiem un medmāsām.

Tā kā šīs zāles ievadīs kvalificēts ārsts vai medmāsa, viņi ir atbildīgi par pareizu zāļu uzglabāšanu pirms lietošanas un lietošanas laikā, kā arī par pareizu iznīcināšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un katra flakona.

Uzglabāt sasaldētas -135°C vai zemākā temperatūrā līdz diviem gadiem. Uzglabāt flakonu(-us) kastītē līdz gatavs(-i) atkausēšanai. Atkausējiet pa vienam flakonam. Neatkausējiet, kamēr neesat gatavs infūzijai. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt. Pēc atkausēšanas uzglabāt istabas temperatūrā (20 °C līdz 25 °C) un ievadīt infūziju 20 minūšu laikā.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Casgevy satur
- Aktīvā viela ir eksagamglogēna autotemcels. Katrs ml Casgevy satur 4-13 × 10^6 šūnas (asins cilmes šūnas).
- Citas sastāvdaļas ir šķīdums, ko izmanto saldētu šūnu konservēšanai un kas satur nātriju, dimetilsulfoksīdu (DMSO) un dekstrānu 40. Skatīt 2. punktu "Kas Jums jāzina pirms Casgevy saņemšanas".

Casgevy ārējais izskats un iepakojums

Casgevy ir daļēji caurspīdīga dispersija infūzijām. Casgevy tiek piegādātas flakonos ar tilpumu 1,5–20 ml. Kastītē ir iepakots viens vai vairāki flakoni. Vienā kastītē var būt līdz 9 flakoniem. Flakonu skaits ir atkarīgs no katra pacienta devas. Jūsu deva var sastāvēt no vairākiem flakoniem un kastītēm.

Uz katras kastītes un flakona ir uzdrukāts Jūsu vārds, uzvārds un dzimšanas datums, kā arī kodēta informācija, kas identificē Jūs kā paredzēto saņēmēju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tikai veselības aprūpes speciālistiem

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Casgevy paredzēts tikai autologai lietošanai. Neņemiet paraugus, nepārveidojiet un neapstarojiet zāles. Apstarošana var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Casgevy, jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamas infekcijas slimību pārnešanas.

Casgevy saņemšana un uzglabāšana

- Casgevy tiek nosūtītas uz ārstniecības iestādi kriokonteinerā.
- Pārliecinieties, ka pacienta identitāte atbilst informācijai zāļu marķējumā un sērijas informācijas lapā (LIS).
- Uzglabāt ≤ -135°C temperatūrā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Casgevy atkausēšanas un infūzijas laiks jākoordinē. Iepriekš apstipriniet infūzijas laiku un pielāgojiet atkausēšanas sākuma laiku, lai Casgevy būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs, jo Casgevy jāievada 20 minūšu laikā pēc flakona atkausēšanas. Atkausējiet un ievadiet infūziju pa vienam flakonam.
- Pirms atkausēšanas jāpārliecinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Casgevy flakona(-iem). Neatkausējiet Casgevy flakonus, ja pacienta informācija uz marķējuma neatbilst paredzētajam pacientam.
- Casgevy deva var būt vienā vai vairākos kriokonservētos konkrētam pacientam paredzētos flakonos. Uzskaitiet visus flakonus un pārliecinieties, vai flakoniem nav beidzies derīguma termiņš, izmantojot pievienoto sērijas informācijas lapu (LIS).
- Sagatavojiet nepieciešamos materiālus, lai atkausētu un izņemtu zāles no flakona(-iem). Šie materiāli, izņemot ūdens vannu, ir paredzēti vienreizējai lietošanai. Sagatavojiet pietiekami daudz materiālu katram ievadāmajam flakonam:
    - ūdens vanna;
    - spirta salvetes;
    - flakona adapteris (lai nodrošinātu ekstrakciju bez adatas);
    - 18 mikronu nerūsējošā tērauda filtrs;
    - 30 ml šļirce ar *luer-lock* savienojumu;
    - nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām (katram flakonam nepieciešami 5 līdz 10 ml);
    - 10 ml šļirce ar *luer-lock* savienojumu skalošanai ar nātrija hlorīda šķīdumu.

Casgevy flakonu atkausēšana

- Ja deva sastāv no vairākiem flakoniem, atkausējiet un ievadiet pa vienam flakonam. Flakona atkausēšanas laikā atlikušajiem flakoniem jāpaliek kriogēnā uzglabāšanā ≤ -135 °C temperatūrā.
- Katru flakonu atkausējiet 37 °C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu. Pārliecinieties, ka temperatūra ūdens vannā nepārsniedz 40 °C.
- Atkausējiet katru flakonu, turot flakona kakliņu, viegli kustinot pulksteņrādītāju virzienā un pretēji pulksteņrādītāju virzienam. Tas var prasīt aptuveni 10 līdz 15 minūtes. Atkausēšanas laikā neatstājiet flakonu bez uzraudzības.
- Atkausēšana ir pabeigta, kad ledus kristāli flakonā vairs nav redzami.

- Pēc atkausēšanas nekavējoties izņemiet flakonu no ūdens vannas.
- Atkausētajam produktam jāizskatās kā caurspīdīgai šūnu suspensijai, bez svešām daļiņām.
- Ievadiet infūziju 20 minūšu laikā pēc atkausēšanas.
- Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Casgevy ievadīšana

Casgevy ir paredzētas tikai autologai lietošanai. Pacienta identitātei jāatbilst unikālajai pacienta informācijai uz Casgevy flakona(-iem). Neievadiet Casgevy, ja pacienta informācija uz marķējuma neatbilst paredzētajam pacientam.

Pacienta deva var sastāvēt no vairākiem flakoniem. Jāievada visi flakoni. Jāievada viss katra flakona tilpums. Ja tiek nodrošināts vairāk nekā viens flakons, **pirms nākamā flakona atkausēšanas un infūzijas pilnībā ievadiet katra flakona saturu.**

1. Flakona adaptera un filtra piestiprināšana

- Noņemiet flakona vāciņa noņemamo cilni; notīriet starpsienu ar spirta salveti.
- Noņemiet adaptera smailes vāciņu.
- Ar abu roku īkšķiem un rādītājpirkstiem iespiediet adapteri flakona starpsienā, izdarot vienādu spiedienu, līdz dzirdat vienu paukšķošu skaņu.
- Pavelciet adapteri uz augšu, līdz jūtat, ka tas nofiksējas.
- Piestipriniet filtru flakona adapterim.

2. Casgevy izvilkšana no flakona

- Pievienojiet filtram tukšu 30 ml šļirci.
- Ievelciet visu flakona zāļu tilpumu.
- Noņemiet ar zālēm pildīto šļirci no filtra un nolieciet malā.
- Tukšā 10 ml šļircē ievelciet 5–10 ml 9 mg/ml (0.9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- Pievienojiet filtram ar nātrija hlorīda šķīdumu pildīto šļirci.
- Injicējiet nātrija hlorīda šķīdumu un noņemiet tukšo šļirci no filtra. Izmetiet tukšo šļirci.
- Pievienojiet ar zālēm pildīto šļirci filtram.
- Ievelciet flakona saturu zāļu šļircē, pēc tam noņemiet šļirci no filtra.
- Pēc izvēles zāļu/pacienta identifikatora marķējumu var noņemt no sērijas informācijas lapas (LIS) un piestiprināt pie šļirces.

3. Casgevy ievadīšana caur centrālo venozo katetru

- Casgevy jāievada 20 minūšu laikā pēc zāļu atkausēšanas.
- Pirms katra flakona infūzijas veiciet pacienta identifikācijas divu personu apstiprinājumu un pārbaudi pie gultas.
- Casgevy ievada intravenozas bolus injekcijas veidā.
- Kopējais vienas stundas laikā ievadītais Casgevy tilpums nedrīkst pārsniegt 2,6 ml/kg.
- Casgevy infūzijas laikā neizmantojiet līnijā uzstādītu filtru.
- Pēc katra Casgevy flakona ievadīšanas izskalojiet primāro caurulīti ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Atkārtojiet iepriekš minētās darbības katram atlikušajam flakonam.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Casgevy, jānotīra ar attiecīgu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Casgevy (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.