

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Casgevy 4 -  $13 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Casgevy (exagamglogene autotemcel) huwa popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikati li fiha ċelluli staminali ematopojetici u progenituri (HSPCs, *haematopoietic stem and progenitor cells*) editjati *ex vivo* permezz ta' CRISPR/Cas9 fir-regjun ta' tsiħih speċifiku għall-eritrojde tal-ġene *BCL11A*.

### 2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett speċifiku għall-pazjent ta' Casgevy fih exagamglogene autotemcel f'koncentrazzjoni dipendenti mil-lott ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> awtologi ġenetikament modifikati. Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'kunjett wiehed jew aktar li b'mod ġenerali fih/fihom dispersjoni għall-infużjoni ta'  $4-13 \times 10^6$  ċelluli/mL ta' popolazzjoni arrikkita b'ċelluli CD34<sup>+</sup> vijabbli sospizi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Kull kunjett fih 1.5 mL sa 20 mL ta' dispersjoni għall-infużjoni.

L-informazzjoni kwantitattiva ta' prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' kunjetti (ara sezzjoni 6) li għandhom jingħataw, hija pprezentata fl-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS, *Lot information sheet*) li tinsab ġewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasport.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 50 mg ta' dimethyl sulfoxide (DMSO) għal kull mL.

Dan il-prodott mediċinali fih 3.5 mg ta' sodium għal kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Dispersjoni trasluċida taċ-ċelluli għall-infużjoni, ħielsa mill-fraġ ta' materjali barranin.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### β-talasseminja

Casgevy huwa indikat għat-trattament ta' β-talasseminja dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT, *transfusion-dependent β-thalassemia*) f'pazjenti ta' 12-il sena u akbar li għalihom it-trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči (HSC, *haematopoietic stem cell*) huwa xieraq u donatur ta' HSC relatat ma' antiġen tal-lewkoċiti tal-bniedem (HLA, *human leukocyte antigen*) li jaqbel mhuwiex disponibbli.

#### Marda taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel

Casgevy huwa indikat għat-trattament ta' marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD, *sickle cell disease*) f'pazjenti ta' 12-il sena u akbar bi kriżijiet vażooklussivi rikorrenti (VOCs, *vaso-occlusive crises*) li għalihom it-trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči (HSC) huwa xieraq u donatur ta' HSC relatat ma' antiġen tal-lewkoċiti tal-bniedem (HLA) li jaqbel mhuwiex disponibbli.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Casgevy għandu jingħata f'ċentru tat-trattament awtorizzat minn tabib b'esperjenza fit-trapjant ta' HSC u fit-trattament ta' pazjenti b'β-emoglobinopatiji u mharreġ għall-ghoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti trattati bil-prodott mediċinali.

Qabel ma jinbdew il-mobilizzazzjoni, l-aferesi u l-kondizzjonament majeloablattiv, ikkonferma li t-trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetiči huwa xieraq għall-pazjent.

#### Pożoloġija

Casgevy huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda li fiha dispersjoni għall-infużjoni ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> vijabbli f'kunjett wiehed jew aktar.

Id-doża minima rakkomandata ta' Casgevy hija  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg tal-piż tal-ġisem.

Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) li hemm mal-prodott għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

#### Mobilizzazzjoni u aferesi

Il-pazjenti huma meħtieġa li jgħaddu minn mobilizzazzjoni ta' CD34<sup>+</sup> HSPC segwita minn aferesi biex jiġu iżolati ċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> għall-manifattura ta' prodotti mediċinali.

Immassimizza l-ġbir taċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> għall-manifattura tal-prodott matul kull ċiklu ta' mobilizzazzjoni u aferesi. Jekk ikun ittollerat klinikament, iddedika jumejn konsekuttivi għall-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura tal-prodott għal kull ċiklu. Hija rakkomandata mira ta' ġbir totali ta' mill-inqas  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg għall-manifattura tal-prodott. Iċ-ċelluli miġbura għandhom jintbagħtu għall-manifattura tal-prodotti, anke jekk il-mira tal-ġbir totali ma tintlaħaqx. Barra minn hekk, mill-inqas  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg huma meħtieġa li jingabru għal ċelluli ta' salvataġġ mhux modifikati ta' riżerva. It-tielet jum ta' ġbir taċ-ċelluli jista' jintuża biex jinkisbu ċelluli ta' salvataġġ ta' riżerva, jekk ikun meħtieġ.

Jekk id-doża minima ta' Casgevy ma tintlaħaqx wara l-manifattura inizjali tal-prodott mediċinali, il-pazjent se jkollu bżonn jgħaddi minn ċikli addizzjonali ta' mobilizzazzjoni u aferesi biex jinkisbu aktar ċelluli għall-manifattura ta' prodotti addizzjonali. Kull ċiklu ta' mobilizzazzjoni u aferesi għandu jkun separat b'minimu ta' 14-il jum.

Il-ġbir ta' riżerva ta'  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg ta' ċelluli ta' salvataġġ mhux modifikati għandhom jinġabru mill-pazjent u jkunu kriopreservati qabel il-kondizzjonament majeloablattiv u l-infużjoni b'Casgevy.

Iċ-ċelluli mhux modifikati jistgħu jkunu meħtieġa għal trattament ta' salvataġġ taħt kwalunkwe waħda mill-kondizzjonijiet li ġejjin: kompromess ta' Casgevy wara l-bidu tal-kondizzjonament majeloablattiv u qabel l-infużjoni b'Casgevy; insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili; jew telf ta' engraftment wara l-infużjoni b'Casgevy.

Ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors ta' mobilizzazzjoni użat fl-istudju kliniku. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott(i) mediċinali ta' mobilizzazzjoni qabel it-trattament b'Casgevy.

#### *β-talassemija*

Huwa rakkomandat li qabel il-proċedura tal-aferesi l-pazjenti jirċievu trasfużjoni(jiet) taċ-ċelluli ħomor tad-demem (RBC, *red blood cells*) b'għan li tinżamm il-konċentrazzjoni totali tal-emoglobina (Hb, *haemoglobin*)  $\geq 11$  g/dL.

#### *Marda taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel*

Huwa rakkomandat li qabel l-aferesi l-pazjenti jirċievu skambju ta' RBC jew trasfużjoni(jiet) sempliċi b'għan li jinżammu l-livelli tal-emoglobina S (HbS)  $< 30\%$  tal-Hb totali filwaqt li tinżamm il-konċentrazzjoni totali tal-Hb  $\leq 11$  g/dL.

Terapiji li jimmodifikaw il-mard (eż., hydroxyurea/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) iridu jitwaqqfu 8 ġimgħat qabel il-bidu ppjanat tal-mobilizzazzjoni u l-kondizzjonament.

Il-fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċita (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) ma jridx jinġhata għall-mobilizzazzjoni f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel.

#### *Kondizzjonament pretrattament*

Il-kondizzjonament majeloablattiv shiħ irid jinġhata qabel l-infużjoni b'Casgevy. Il-kondizzjonament ma jridx jinbeda qabel ma s-sett komplut ta' kunjetti li jikkostitwixxu d-doża shiħa ta' Casgevy ikun wasal fiċ-ċentru tat-trattament awtorizzat, u qabel ma d-disponibbiltà tal-ġbir ta' riżerva ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> mhux immodifikati tkun ikkonfermata. Ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-kors ta' kondizzjonament użat fl-istudju kliniku. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott(i) mediċinali ta' kondizzjonament majeloablattiv qabel it-trattament.

#### *β-talassemija*

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jżommu konċentrazzjoni totali tal-Hb  $\geq 11$  g/dL għal 60 jum qabel il-kondizzjonament majeloablattiv.

#### *Marda taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel*

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirċievu skambju ta' RBC jew trasfużjoni(jiet) sempliċi għal mill-inqas dawk it-8 ġimgħat qabel il-bidu tal-kondizzjonament majeloablattiv b'għan li jinżammu l-livelli tal-HbS  $< 30\%$  tal-Hb totali filwaqt li tinżamm il-konċentrazzjoni totali tal-Hb  $\leq 11$  g/dL. Fil-bidu tal-iskambji taċ-ċelluli ħomor tad-demem jew trasfużjonijiet sempliċi, waqqaf it-terapiji li jimmodifikaw il-mard (eż., hydroxyurea/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor).

It-terapija ta' kelazzjoni tal-hadid trid titwaqqaf mill-inqas 7 ijiem qabel il-kondizzjonament majeloablattiv.

Għandha tiġi kkunsidrata wkoll profilassi għall-aċċessjonijiet. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali ta' kondizzjonament majeloablattiv użat għal informazzjoni dwar l-interazzjonijiet tal-mediċini.

Ghandha tiġi kkunsidrata profilassi għal mard venookklużiv tal-fwied (VOD, *veno-occlusive disease*)/sindrome ta' ostrużżjoni sinusoġdali tal-fwied, skont il-linji gwida istituzzjonali.

Qabel ma tibda l-kors ta' kondizzjonament majeloablattiv, ikkonferma d-disponibbiltà tas-sett komplut ta' kunjetti li jikkostitwixxu d-doża ta' Casgevy u ċelluli ta' salvataġġ mhux modifikati. Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) ipprovduta mal-konsenja tal-prodott għall-konferma tan-numru ta' kunjetti u d-doża totali ta' Casgevy.

#### Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li tingħata premedikazzjoni b'paracetamol u diphenhydramine, jew prodotti mediċinali ekwivalenti, skont il-linji gwida istituzzjonali, qabel l-infużjoni ta' Casgevy biex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjoni għall-infużjoni.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti ta' 35 sena u akbar

Casgevy ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom > 35 sena. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Casgevy f'din il-popolazzjoni ma ġewx determinati. Il-benefiċċju tat-trattament f'pazjenti individwali għandu jiġi kkunsidrat kontra r-riskji tat-trapjant ta' HSC.

##### Indeboliment renali

Casgevy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali, definit bħala rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

##### Indeboliment epatiku

Casgevy ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

##### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Casgevy f'pazjenti li għandhom < 12-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

##### Pazjenti seropożittivi għall-virus tal-immunodeficienza fil-bniedem (HIV), għall-virus tal-epatite B (HBV) jew għall-virus tal-epatite C (HCV)

Casgevy ma ġiex studjat f'pazjenti b'HIV-1, HIV-2, HBV, jew HCV. Skrinja għal HIV-1, HIV-2, HBV, u HCV u kwalunkwe aġent infettiv ieħor skont il-linji gwida lokali qabel il-ġbir ta' ċelluli għall-manifattura. Casgevy ma jridx jintuża f'pazjenti b'HIV-1, HIV-2, HBV jew HCV attivi.

##### Pazjenti li diġà kellhom trapjant ta' HSC

Casgevy ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu diġà rċevew trapjant ta' HSC alloġeniku jew awtologu. Mhux rakkomandat trattament b'Casgevy f'dawn il-pazjenti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Casgevy huwa għall-użu fil-vini biss.

Wara t-tlestija tal-kors ta' kondizzjonament majeloablattiv, għandhom jgħaddu minimu ta' 48 siegħa qabel l-infużjoni ta' Casgevy. Casgevy għandu jingħata bejn minimu ta' 48 siegħa u massimu ta' 7 ijiem wara l-aħħar doża ta' kondizzjonament majeloablattiv.

Qabel ma jinħall mis-silġ u jingħata, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-kunnett(i) ta' Casgevy u d-dokumentazzjoni li jkun hemm miegħu. In-numru totali ta' kunjetti għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) (ara sezzjoni 4.4).

Casgevy jingħata bħala bolus ġol-vina permezz ta' kateter venuż ċentrali. L-infużjoni ta' Casgevy trid titlesta malajr kemm jista' jkun u mhux iktar tard minn 20 minuta wara li tinħall mis-silġ. Fil-każ li jkun ipprovdut aktar minn kunjett wieħed, **il-kunjetti kollha għandhom jingħataw**. Il-volum kollu ta' kull kunjett irid ikun injettat.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, il-miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponent accidentali u rimi ta' Casgevy, ara sezzjoni 6.6.

#### Wara l-ġħoti ta' Casgevy

Proċeduri standard għall-monitoraġġ u l-immaniġġjar tal-pazjent wara trapjant ta' HSC iridu jiġu segwiti wara l-infużjoni ta' Casgevy, inkluż il-monitoraġġ tal-għadd shiħ tad-demem u l-ħtiġijiet tat-trasfużjoni.

Prodotti tad-demem meħtieġa fl-ewwel 3 xhur wara l-infużjoni ta' Casgevy iridu jiġu rradjati.

Jista' jkun meħtieġ li terġa' tibda kelazzjoni tal-ħadid wara l-infużjoni ta' Casgevy. Evita l-użu ta' kelaturi tal-ħadid mhux majelosoppressivi għal mill-inqas 3 xhur u l-użu ta' kelaturi tal-ħadid majelosoppressivi għal mill-inqas 6 xhur wara l-infużjoni ta' Casgevy. Flebotomija tista' tintuża minflok kelazzjoni tal-ħadid, meta jkun xieraq (ara sezzjoni 4.5).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għandhom jiġu kkunsidrati kontraindikazzjonijiet għall-prodotti mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Għandhom jiġu kkunsidrati twissijiet u prekawzjonijiet ta' prodotti mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv.

#### Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità tal-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott mediċinali.

#### Użu awtologu

Casgevy huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Casgevy ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

#### Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Casgevy jiġi ttestjat għall-isterilità, il-mikoplazma u l-endotossini, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Casgevy

għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jitrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Hemm potenzjal għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'Casgevy, inkluż minhabba Cas9. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji, inkluż anafilassi jistgħu jseħħu minhabba dimethyl sulfoxide (DMSO) jew dextran 40 f'Casgevy. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib waqt u wara l-infużjoni. Is-sinjali vitali (il-pessjoni tad-demem, ir-rata ta' taħbit tal-qalb, u s-saturazzjoni tal-ossigenu) u l-okkorrenza ta' kwalunkwe sintomu għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tal-infużjoni, u bejn wiehed u ieħor kull 30 minuta minn meta jiġi infużat l-ewwel kunjett ta' Casgevy sa sagħtejn wara li jiġi infużat l-aħħar kunjett ta' Casgevy.

#### Insuffiċjenza potenzjali tal-engraftment tan-newtrofil

Insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofil hija riskju potenzjali fit-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici, definita bħala meta ma jintlaħaq l-engraftment tan-newtrofil wara l-infużjoni ta' Casgevy u l-ħtieġa tal-użu ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ mhux modifikati. Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati għal għadd assolut tan-newtrofil (ANC, *absolute neutrophil counts*) u l-infezzjonijiet iridu jiġu ġestiti skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. F'każ ta' insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofil, il-pazjenti jridu jiġu nfużi b'ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ (ara sezzjoni 4.8).

#### Dewmien fl-engraftment tal-plejtlits

Ġew osservati żminijiet medjani itwal ta' engraftment tal-plejtlits bit-trattament ta' Casgevy meta mqabbel ma' trapjant ta' HSC alloġeniku. Hemm riskju akbar ta' hrug ta' demm sakemm jintlaħaq engraftment tal-plejtlits.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal hrug ta' demm skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. Irid isir għadd frekwenti tal-plejtlits sakemm jintlaħqu l-engraftment tal-plejtlits u l-irkupru tal-plejtlits. Iridu jsiru determinazzjoni tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem u testijiet xierqa oħra kull meta jitfaċċaw sintomi klinici li jissuġġerixxu hrug ta' demm (ara sezzjoni 4.8).

#### Riskju ta' mobilizzazzjoni/aferezi insuffiċjenti f'pazjenti b'SCD

Pazjenti b'SCD jistgħu jeħtieġu aktar ċikli ta' mobilizzazzjoni u aferesi meta mqabbla ma' pazjenti b'TDT u għandhom riskju akbar ta' insuffiċjenza tal-mobilizzazzjoni/aferezi suffiċjenti. Ara sezzjoni 4.2 għall-mira ta' ġbir totali ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> rakkomandata. Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar in-numru medju ta' ċikli ta' mobilizzazzjoni u aferesi, u rati globali ta' twaqqif.

#### Onkogenesi relatata mal-editjar tal-ġeni

Ma ġewx irrappurtati każijiet ta' mijelodisplasja, lewkimja, jew limfoma fi studji klinici b'Casgevy. Hemm riskju teoretiku ta' onkogenesi relatata mal-editjar tal-ġeni. Immonitorja l-pazjenti mill-inqas kull sena (inkluż ma' għadd tad-demem komplut) għal 15-il sena wara t-trattament b'Casgevy. Jekk jiġu identifikati l-mijelodisplasja, il-lewkimja, jew il-limfoma, ikkuntattja r-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq biex jiġu determinati l-kampjuni xierqa għall-analiżi.

#### Immunogeniċità

Ma ġewx osservati reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja fl-istudji klinici b'Casgevy. Mhux magħruf jekk antikorpi fformati minn qabel għal Cas9, inkluż wara l-infezzjoni riċenti ta' *Streptococcus pyogenes*, jistgħu jirriżultaw f'reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja u/jew fit-tneħħija taċ-ċelluli b'residwu ta' Cas9.

## Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati b'Casgevy m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant.

## Segwitu fit-tul

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati kull sena (inkluż l-għadd sħiħ tad-demmm) skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati fi skema ta' segwitu fit-tul sabiex jifhmu aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Casgevy.

## Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 5.3 mg sa 70 mg ta' sodium f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.3% sa 4% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Għandha tiġi kkunsidrata l-interazzjoni bejn mediċina u oħra ta' prodotti mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv.

Ma twestaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Casgevy mhux mistenni li jinteraġixxi mal-familja ta' enzimi taċ-ċitokromu epatiku P-450 jew ma' trasportaturi tal-mediċina.

L-użu ta' hydroxyurea/hydroxycarbamide jrid jitwaqqaf mill-inqas 8 ġimgħat qabel il-bidu tal-mobilizzazzjoni u kondizzjonament. M'hemm l-ebda esperjenza fuq l-użu ta' hydroxyurea/hydroxycarbamide wara l-infuzjoni ta' Casgevy.

Waqqaf l-użu ta' voxelotor u crizanlizumab mill-inqas 8 ġimgħat qabel il-bidu tal-mobilizzazzjoni u kondizzjonament, minhabba li l-interazzjoni potenzjali tagħhom ma' prodotti mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv mhux magħrufa.

Kelaturi tal-ħadid iridu jitwaqqfu mill-inqas 7 ijiem qabel il-bidu tal-kondizzjonament majeloablattiv, minhabba interazzjoni potenzjali mal-prodott mediċinali ta' kondizzjonament. Xi kelaturi tal-ħadid huma majelosoppressivi. Evita l-użu ta' kelaturi tal-ħadid mhux majelosoppressivi għal mill-inqas 3 xhur u l-użu ta' kelaturi tal-ħadid majelosoppressivi għal mill-inqas 6 xhur wara l-infuzjoni ta' Casgevy. Flebotomija tista' tintuża minflok kelazzjoni tal-ħadid, meta jkun xieraq.

## Vaccini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaccini virali ħajjin waqt jew wara t-trattament b'Casgevy ma ġietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaccini ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-korsijiet ta' kondizzjonament, matul it-trattament b'Casgevy, u sal-irkupru ematoloġiku wara t-trattament.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħroġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Test tat-tqala tas-serum negattiv għandu jiġi kkonfermat qabel il-bidu ta' kull ċiklu ta' mobilizzazzjoni u kkonfermat mill-ġdid qabel il-kondizzjonament majeloablattiv. M'hemmx biżżejjed *data* tal-esponiment biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni preċiża dwar it-tul ta' kontraċezzjoni wara trattament b'Casgevy. Nisa li jistgħu joħroġu tqal u rġiel li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv mill-bidu tal-mobilizzazzjoni sa mill-inqas 6 xhur wara l-ghoti ta' kondizzjonament majeloablattiv. Jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali ta' kondizzjonament majeloablattiv.



## Tqala

M'hemmx *data* klinika dwar l-użu ta' exagamglogene autotemcel f'nisa tqal. Ma saru l-ebda studji fl-animali dwar effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'exagamglogene autotemcel biex jivvalutaw jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqala. Mhux magħruf jekk exagamglogene autotemcel għandux il-potenzjal li jiġi trasferit lill-fetu. Casgevy m'għandux jinghata waqt it-tqala minhabba r-riskju assoċjat ma' kondizzjonament majeloablattiv. Tqala wara infużjoni ta' Casgevy għandha tiġi diskussa mat-tabib inkarigat mit-trattament (ara l-gwida dwar il-kontraċezzjoni, hawn fuq).

## Treddiġh

Mhux magħruf jekk exagamglogene autotemcel jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew trasferit lit-tarbija li qed tiġi mredda'. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott(i) mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv għal gwida dwar l-użu tagħhom waqt it-treddiġh. Minhabba r-riskji potenzjali assoċjati ma' kondizzjonament majeloablattiv, it-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt il-kondizzjonament.

Id-deċiżjoni li tredda' wara trattament b'Casgevy għandha tiġi diskussa mat-tabib inkarigat mit-trattament, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija kontra kwalunkwe avvenimenti avversi potenzjali minn Casgevy jew mill-kondizzjoni materna sottostanti.

## Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' exagamglogene autotemcel fuq il-fertilità fil-bniedem. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji fuq l-animali. Hemm *data* disponibbli dwar ir-riskju ta' infertilità b'kondizzjonament majeloablattiv. Għalhekk huwa rakkomandat li tikkunsidra għażliet ta' preservazzjoni tal-fertilità bħall-krijopreservazzjoni ta' semen jew ova qabel it-trattament jekk possibbli.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Casgevy m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

L-effett tal-prodotti mediċinali ta' mobilizzazzjoni u ta' kondizzjonament majeloablattiv fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni għandhom jiġu kkunsidrati.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Casgevy ġiet evalwata f'żewġ studji open-label u bi grupp wieħed (studju 111 u studju 121) u studju wieħed ta' segwitu fit-tul (studju 131), li fihom 97 pazjent adolexxenti u adulti b'TDT jew SCD ġew ittrattati b'Casgevy.

Trattament b'Casgevy kien preċedut minn mobilizzazzjoni tad-demem periferali b'fatur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċita (G-CSF) u plerixafor f'pazjenti b'TDR u plerixafor biss f'pazjenti b'SCD, segwit minn aferesi u kondizzjonament majeloablattiv b'busulfan.

Il-profil tas-sigurtà kien ġeneralment konsistenti ma' dak mistenni minn kondizzjonament majeloablattiv ta' busulfan u trapjant ta' HSC wara mobilizzazzjoni u aferesi.

It-tul medjan (min, mass) ta' segwitu wara li jinghata Casgevy kien ta' 22.8 (2.1, 51.1) xahar għal pazjenti b'TDT (N=54), u 17.5 (1.2, 46.2) xahar għal pazjenti b'SCD (N=43).

Reazzjonijiet avversi serji attribwiti għal Casgevy sehhew f'2 (3.7%) pazjenti b'TDT: Pazjent wiehed (1.9%) b'limfoistoçitozi emofagoçitika, sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta, sindrome ta' pneumonja idjopatika, u wġiġh ta' ras; pazjent wiehed (1.9%) b'dewmien fl-engraftment u tromboçitopenija. L-ebda pazjent b'SCD ma kellu reazzjonijiet avversi serji attribwiti għal Casgevy.

Reazzjoni avversa serja u ta' periklu għall-ħajja ta' emorragija çerebellari sehhet f'pazjent wiehed (1.9%) b'TDT u ġiet attribwita lil kondizzjonament majeloablattiv ta' busulfan.

Pazjent wiehed (2.3%) b'SCD miet minħabba infezzjoni tal-COVID-19 u insuffiçjenza respiratorja sussegwenti. Il-każ ma kienx relatat ma' Casgevy.

#### Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ) u komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jtniżżlu l-ewwel.

Tabelli 1, 2, 3, u 4 huma listi ta' reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/afèresi b'G-CSF u plerixafor, mobilizzazzjoni/afèresi b'plerixafor biss, kondizzjonament majeloablattiv b'busulfan, u Casgevy, rispettivament, esperjenzati minn pazjenti b'TDT u SCD fi studji kliniçi b'Casgevy.

#### **Tabella 1: Reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/afèresi f'pazjenti b'TDT li qed jirçievu G-CSF u plerixafor (N=59)**

<b>Klassi tas-sistemi tal-organi (SOC)</b>	<b>Komuni ħafna</b>	<b>Komuni</b>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkoçitosi, tromboçitopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Ipokalmija
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	
Disturbi respiratorji, toraçiçi u medjastinali		Uġiġh orofaringeali
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja	Uġiġh addominali, rimettar, dijarea, ipoesteziya orali
Disturbi muskolu-skeletriçi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh muskolu-skeletriku *	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Uġiġh, deni

\*Uġiġh muskolu-skeletriku inkluda wġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghadam, uġiġh fis-sider muskolu-skeletriku, uġiġh fl-ghonq, uġiġh fis-sider mhux tal-qalb, uġiġh f'estremità.

#### **Tabella 2: Reazzjonijiet avversi attribwiti għal mobilizzazzjoni/afèresi f'pazjenti b'SCD li qed jirçievu plerixafor (N=58)**

<b>Klassi tas-sistemi tal-organi (SOC)</b>	<b>Komuni ħafna</b>	<b>Komuni</b>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija bi križi li tirriżulta minn çelluli tad-demem li għandhom sura ta' mingel
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperfosfatemija, ipomanjeżemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	
Disturbi respiratorji, toraçiçi u medjastinali		Sindrome akuta tas-sider

Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali *, nawsjja, rimettar	Dijarea
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskolu-skelettriku †	Artralġija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Ugħigh, gheja

\* Ugħigh addominali inkluda wġigh fil-parti ta' fuq tal-addome.

† Ugħigh muskolu-skelettriku inkluda wġigh fid-dahar, ugħigh fl-ghadam, ugħigh fl-ghonq, ugħigh fis-sider mhux tal-qalb, u wġigh f'estremità.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi attribwiti għal kondizzjonament majeloablattiv b'busulfan f'pazjenti b'TDT u SCD (N=97) \***

Klassi tas-sistemi tal-organi (SOC)	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Pnewmonja, sepsis, klebsiella sepsis, kandidjaži orali, infjammazzjoni ta' follikulu ta' xagħra
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija, newtrogenija febrili, newtrogenija, anemija, limfopenija †, lewkopenija	Pancitopenija, retikuloċitopenija, splenomegalija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit, ipokalemija, iperfosfatemija, ipomanjeżemija, ritenzjoni ta' fluwidu, ipofosfatemija	Ipoalbuminemija, ipokalċemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Emorragija ċerebellari, idroċefalu, newropatija sensorjali periferali, newropatija periferali, newralġija, toghma hażina
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra, ghajnejn xotti
Disturbi fil-qalb		Takikardija
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa, fawra
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Epistassi, ugħigh orofaringeali	Indeboliment respiratorju, sindrome ta' pnewmonja idjopatika, nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, qtugħ ta' nifs, sogħla
Disturbi gastro-intestinali	Mukożite ‡, nawsjja, rimettar, ugħigh addominali §, dijarea, stitikezza, gastrite	Kolite, dispepsja, hrug ta' demem ġingivali, mard ta' rifluss gastroesofagali, ematemesi, esofagite, disfagja, infjammazzjoni gastrointestinali, ematokeżija, ulċeri fil-ħalq
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Marda venoklussiva tal-fwied, iperbilirubinemija, żieda tal-alanine aminotransferase	Żieda tal-aspartate aminotransferase, epatomegalija, żieda tal-gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Disturb fil-pigmentazzjoni #, tqaxxir tal-ġilda, alopeċja, tbenġil, ġilda xotta, raxx **	Ħakk, eritema
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskolu-skelettriku ††	Artralġija
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Disurja, ematurja

<b>Klassi tas-sistemi tal-organi (SOC)</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Amenorrea, ħruġ ta' demm intermestrwali, uġiġh vulvovaġinali, mestrwazzjoni irregolari, menopawża bikrija
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, gheja	Uġiġh
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fil-piż	Żieda tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (International Normalised Ratio - INR), żieda fil-proteina reattiva C, żieda fil-piż
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Dewmien fl-engraftment, ematoma taht il-ġilda, brix tal-ġilda, tiċrit tal-ġilda

\* Il-frekwenza hija bbażata fuq l-ogħla inċidenza minn studju 111 f'pazjenti b'TDT jew minn studju 121 f'pazjenti b'SCD.

† Limfopenija kienet tinkludi tnaqqis tal-limfotici CD4 u tnaqqis fl-ghadd tal-limfotici.

‡ Mukożite kienet tinkludi infjammazzjoni anali, infjammazzjoni tal-mukoża, infjammazzjoni tal-faringi, u stomatite

§ Uġiġh addominali kien jinkludi skumdità addominali, uġiġh fil-parti t'isfel tal-addome, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, sensitività addominali, u skumdità epigastrika.

# Disturb fil-pigmentazzjoni kien jinkludi pigmentazzjoni tad-dwiefer, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, u ipopigmentazzjoni tal-ġilda.

\*\* Raxx kien jinkludi dermatite, raxx eritematiku, raxx makulari, raxx makulo-papulari, u raxx papulari.

†† Uġiġh muskolu-skelettriku kien jinkludi wġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghadam, uġiġh fis-sider, u wġiġh f'estremità.

**Tabella 4: Reazzjonijiet avversi attribwiti għal Casgevy f'pazjenti b'TDT u SCD (N=97)**

<b>Klassi tas-sistemi tal-organi (SOC)</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Limfopenija †, ‡	Tromboċitopenija †, newtopenija †, anemija †, lewkopenija †
Disturbi fis-sistema immunitarja		Limfoistjoċitozi emofagoċitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Ipokalcemija †
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġiġh ta' ras †, parasteżija
Disturbi fil-qalb		Takikardija †
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta, sindrome ta' pnemonja idjopatika †, epistassi †
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx †, §, tbengil †
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Tkexkix ta' bard †, deni †
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Dewmien fl-engraftment †, reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni #

\* Il-frekwenza hija bbażata fuq l-ogħla inċidenza minn studju 111 f'pazjenti b'TDT jew minn studju 121 f'pazjenti b'SCD.

† Mill-inqas avveniment wiehed kien attribwit ukoll għal kondizzjonament majeloablattiv ta' busulfan.

‡ Limfopenija kienet tinkludi tnaqqis tal-limfotici CD4 u tnaqqis fl-ghadd tal-limfotici.

§ Raxx kien jinkludi dermatite.

# Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni kienu jinkludu tkexkix ta' bard, takikardija sinuzali, u takikardija.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Engraftment tal-plejtlits

Engraftment tal-plejtlits kien definit bhala 3 miżuri konsekuttivi ta' għadd tal-plejtlits  $\geq 20 \times 10^9/L$  f'pazjenti b'TDT u 3 miżuri konsekuttivi ta' għadd tal-plejtlits  $\geq 50 \times 10^9/L$  f'pazjenti b'SCD, miksuba fi 3 ijiem differenti wara infużjoni ta' Casgevy mingħajr l-ghoti ta' trasfużjonijiet tal-plejtlits għal 7 ijiem. Il-pazjenti kollha kisbu engraftment tal-plejtlits.

Fi studju 111, iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tal-plejtlits f'pazjenti b'TDT kien ta' 44 (20, 200) jum (n=53), b'pazjent wiehed li kien għad fadal u li kiseb engraftment tal-plejtlits wara li kienet saret l-analiżi interim. Iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tal-plejtlits kien ta' 45 (20, 199) jum f'pazjenti adolexxenti u 40 (24, 200) jum f'pazjenti adulti. Pazjenti mingħajr milsa kellhom żmien medjan bikri għal engraftment tal-plejtlits minn pazjenti b'milsa intatta. Iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tal-plejtlits kien ta' 34.5 (20, 78) ijiem f'pazjenti mingħajr milsa u 46 (27, 200) jum f'pazjenti b'milsa intatta.

Fi studju 121, iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tal-plejtlits għal pazjenti b'SCD kien ta' 35 (23, 126) jum (n=43). Iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tal-plejtlits kien ta' 44.5 (23, 81) jum f'pazjenti adolexxenti u 32 (23, 126) jum f'pazjenti adulti.

Ma giet osservata l-ebda assoċjazzjoni bejn avvenimenti ta' hrug ta' demm u żmien għal engraftment tal-plejtlits wara trattament b'Casgevy.

### Engraftment tan-newtrofili

Engraftment tan-newtrofili kien definit bhala 3 miżuri konsekuttivi ta' għadd assolut tan-newtrofili (ANC)  $\geq 500$  cells/ $\mu$ L fi 3 ijiem differenti wara infużjoni ta' Casgevy, mingħajr użu ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ mhux modifikati. Il-pazjenti kollha kisbu engraftment tan-newtrofili, u l-ebda pazjent ma rċieva ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ.

Fi studju 111, iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tan-newtrofili f'pazjenti b'TDT kien ta' 29 (12, 56) jum (n=54). Iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tan-newtrofili kien ta' 31 (19, 56) jum f'pazjenti adolexxenti u 29 (12, 40) jum f'pazjenti adulti.

Fi studju 121, iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tan-newtrofili f'pazjenti b'SCD kien ta' 27 (15, 40) jum (n=43). Iż-żmien medjan (min, mass) għal engraftment tan-newtrofili kien ta' 28 (24, 40) jum f'pazjenti adolexxenti u 26 (15, 38) jum f'pazjenti adulti.

Ma giet osservata l-ebda assoċjazzjoni bejn l-infezzjonijiet u z-żmien għal engraftment tan-newtrofili.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Casgevy giet evalwata f'31 pazjenti adolexxenti ta' bejn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena b'TDT jew SCD. L-età medjana (min, mass) ta' pazjenti adolexxenti b'TDT kienet ta' 14-il sena (12, 17), u għal pazjenti b'SCD kienet ta' 15-il sena (12, 17). It-tul medjan (min, mass) ta' segwitu kien ta' 19.6 (2.1, 26.6) xahar għal pazjenti adolexxenti b'TDT u 14.7 (2.5, 18.7) xahar għal pazjenti adolexxenti b'SCD. Il-profil tas-sigurtà kien ġeneralment konsistenti fost pazjenti adolexxenti u adulti. Iż-żminijiet ta' engraftment kienu simili f'pazjenti adolexxenti u adulti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V\\*](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Mhux applikabbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti ematoloġiċi oħrajn, aġenti ematoloġiċi oħrajn, Kodiċi ATC: B06AX05

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Casgevy huwa terapija taċ-ċelluli li tikkonsisti minn HSPCs CD34<sup>+</sup> awtologi *ex vivo* editjati permezz ta' teknoloġija CRISPR/Cas9. L-RNA gwida speċifiku hafna jippermetti lil CRISPR/Cas9 jagħmel qasma preċiża ta' double-strand tad-DNA fis-sit kritiku ta' rabta tal-fattur ta' traskrizzjoni (GATA1) fir-reġjun ta' tishih speċifiku għall-eritrojde tal-gene *BCL11A*. Bħala riżultat tal-editjar, ir-rabta GATA1 tiġi mfixkla b'mod irriversibbli u tonqos l-espressjoni ta' *BCL11A*. Espressjoni mnaqqa ta' *BCL11A* tirriżulta f'żieda tal-espressjoni  $\gamma$ -globina u tal-produzzjoni tal-proteina emoglobina tal-fetu (HbF, *foetal haemoglobin*) f'ċelluli eritrojdi, li tindirizza l-globina assenti fil- $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) u l-globina aberranti fil-marda taċ-ċeullula tad-demm sura ta' mingel (SCD), li huma l-kawżi sottostanti tal-mard. F'pazjenti b'TDT, il-produzzjoni ta'  $\gamma$ -globina hija mistennija li tikkoreġi l-iżbilanċ ta'  $\alpha$ -globina għal non- $\alpha$ -globina, b'hekk jonqsu l-eritropoezi u l-emolizi ineffettivi u jiżiedu l-livelli totali tal-emoglobina. F'pazjenti b'SCD severa, l-espressjoni ta' HbF hija mistennija li tnaqqas il-koncentrazzjoni intracellulari ta' HbS, u tipprevjeni liċ-ċelluli ħomor tad-demm milli jieħdu sura ta' mingel.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Casgevy ġiet evalwata f'pazjenti adolexxenti u adulti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) jew b'marda taċ-ċelluli tad-demm sura ta' mingel (SCD) f'żewġ studji open-label u bi grupp wieħed (studju 111 u studju 121) u studju wieħed ta' segwitu fit-tul (studju 131).

#### $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni

Studju 111 huwa studju open-label, bi grupp wieħed, b'aktar minn ċentru wieħed u li għadu għaddej biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Casgevy f'pazjenti adulti u adolexxenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni. Wara t-tlestija ta' 24 xahar ta' segwitu fi studju 111, il-pazjenti ġew mistiedna jirreġistraw fi studju 131, studju ta' sigurtà u effikaċja fit-tul li għadu għaddej.

Il-pazjenti kienu eliġibbli għall-istudju jekk kellhom storja fejn kienu jeħtieġu mill-inqas 100 mL/kg/sena jew 10 unitajiet/sena ta' trasfużjonijiet ta' RBC fis-sentejn qabel ir-reġistrazzjoni. Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa li jkollhom punteġġ ta' prestazzjoni Lansky jew Karnofsky ta'  $\geq 80\%$ .

Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju jekk kellhom donatur ta' HSC relatat ma' HLA li jaqbel disponibbli. Pazjenti li kellhom ħadid għoli hafna fil-qalb (jiġifieri pazjenti b'T2\* tal-qalb inqas minn 10 msek b'immagini ta' rezonanza manjetika [MRI]), jew mard tal-fwied avanzat ġew esklużi mill-istudju. MRI tal-fwied saret fuq il-pazjenti kollha. Pazjenti b'riżultati tal-MRI li juru kontenut ta' ħadid fil-fwied  $\geq 15$  mg/g għaddew minn bijopsija tal-fwied għal aktar evalwazzjoni. Pazjenti b'bijopsija tal-fwied li turi fibrozi li tgħaqqad jew ċirrozi ġew esklużi.

Mid-59 pazjent li bdew il-mobilizzazzjoni fi studju 111, 3 pazjenti (5.1%) waqfu qabel l-infużjoni ta' Casgevy, kollha minhabba kunsens irtirat.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi ewlenin huma murija f'Tabella 5 (1) għall-pazjenti kollha rreġistrati fi studju 111 u (2) għall-pazjenti kollha infużati b'Casgevy fi studju 111.

**Tabella 5: Demografija u karatteristiċi tal-linja bażi ta' studju 111**

Demografija u karatteristiċi tal-marda	Casgevy Pazjenti rreġistrati (N=59) §	Casgevy Pazjenti infużati † (N=54)
Età, n (%)		
Adulti (≥ 18 u ≤ 35 sena)	39 (66.1%)	35 (64.8%)
Adolexxenti (≥ 12 u < 18-il sena)	20 (33.9%)	19 (35.2%)
Kull età (≥ 12 u ≤ 35 sena)		
Medjan (min, mass)	19 (12, 35)	20 (12, 35)
Sess, n (%)		
Mara	28 (47.5%)	25 (46.3%)
Raġel	31 (52.5%)	29 (53.7%)
Razza, n (%)		
Asjatiċi	25 (42.4%)	23 (42.6%)
Bojod	19 (32.2%)	18 (33.3%)
Multirazzjali	3 (5.1%)	3 (5.6%)
Ohrajn	3 (5.1%)	2 (3.7%)
Mhux miġbura	9 (15.3%)	8 (14.8%)
Ġenotip, n (%)		
Simili għal β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> ‡	38 (64.4%)	33 (61.1%)
Simili għal non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	21 (35.6%)	21 (38.9%)
Volum ta' trasfużjoni ta' RBC annwalizzat tal-linja bażi (mL/kg)		
Medjan (min, mass)	211.2 (48.3, 330.9)	205.7 (48.3, 330.9)
Episodji ta' trasfużjoni ta' RBC annwalizzati tal-linja bażi		
Medjan (min, mass)	16.5 (5.0, 34.5)	16.5 (5.0, 34.5)
Milsa intatta, n (%)	43 (72.9%)	38 (70.4%)
Koncentrazzjoni tal-ħadid fil-fwied tal-linja bażi (mg/g)		
Medjan (min, mass)	3.5 (1.2, 14.8)	3.5 (1.2, 14.0)
ħadid tal-qalb T2* tal-linja bażi (msek)		
Medjan (min, mass)	34.1 (12.4, 61.1)	34.4 (12.4, 61.1)
Ferritin fis-serum tal-linja bażi (pmol/L)		
Medjan (min, mass)	3100.9 (584.2, 10837.3)	3115.5 (584.2, 10837.3)

§ N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti rreġistrati li ffirmaw għall-kunsens infurmat.

† Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tingabar id-*data* f'April 2023 b'54 pazjent li nġhataw Casgevy u 2 pazjenti li bdew jistnew l-infużjoni ta' Casgevy.

‡ Produzzjoni baxxa jew ebda produzzjoni ta' β-globina endoġena (β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>, β<sup>0</sup>/IVS-I-110 u IVS-I-110/IVS-I-110).

#### *Mobilizzazzjoni u aferesi*

Biex tinzamm koncentrazzjoni totali ta' Hb ≥ 11 g/dL il-pazjenti għaddew minn trasfużjonijiet ta' RBC qabel il-mobilizzazzjoni u l-aferesi u komplew jirċievu t-trasfużjonijiet sal-bidu tal-kondizzjonament majeloablattiv.

Biex jiġu mmobilizzati ċ-ċelluli staminali għall-aferesi, il-pazjenti fi studju 111 inġhataw fattur stimolanti tal-kolonja tal-granuloċita (G-CSF). Pazjenti b' milsa nġhataw doża ppjanata ta' 5 µg/kg ta' G-CSF madwar kull 12-il siegħa permezz ta' injezzjoni ġol-vina jew taħt il-ġilda għal 5 sa 6 ijiem. Pazjenti li tneħħitilhom il-milsa nġhataw doża ppjanata ta' 5 µg/kg ta' G-CSF darba kuljum għal 5 sa 6 ijiem. Id-doża żdiedet għal kull 12-il siegħa f'pazjenti li tneħħitilhom il-milsa jekk ma kien hemm ebda zieda fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm (WBC, *white blood cell*) jew ta' CD34<sup>+</sup> fid-demmm periferali. Wara 4 ijiem ta' għoti ta' G-CSF, il-pazjenti kollha rċevew plerixafor f'doża ppjanata ta' 0.24 mg/kg mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda madwar 4- sa 6 sigħat qabel kull aferesi ppjanata. L-aferesi saret għal sa 3 ijiem konsekuttivi biex jintlaħaq il-ġbir fil-mira taċ-ċelluli għall-

manifattura u għaċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ mhux modifikati. In-numru medju (SD) u medjan (min, mass) ta' ċikli ta' mobilizzazzjoni u aferesi meħtieġa għall-manifattura ta' Casgevy u għall-ġbir ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ kien ta' 1.3 (0.7) u 1 (1, 4), rispettivament.

#### Kondizzjonament pretrattament

Il-pazjenti kollha rċevew kondizzjonament majeloablattiv sħiħ b'busulfan qabel trattament b'Casgevy. Busulfan ingħata għal 4 ijiem konsekuttivi ġol-vina permezz ta' kateter venuż ċentrali f' doża tal-bidu ppjanata ta' 3.2 mg/kg/jum darba kuljum jew 0.8 mg/kg kull 6 sigħat. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma tkejlju permezz ta' kampjuni serjali tad-demmu u d-doża ġiet aġġustata biex jinżamm l-esponiment fil-medda fil-mira. Għal dożaġġ ta' darba kuljum, l-esponiment kumulattiv fil-mira għal 4 ijiem ta' busulfan kien ta' 82 mg\*h/L (medda ta' 74 sa 90 mg\*h/L), li jikkorrispondi għal AUC<sub>0-24h</sub> ta' 5 000 µM\*min (medda: 4 500 sa 5 500 µM\*min). Għal dożaġġ kull 6 sigħat, l-esponiment kumulattiv fil-mira għal 4 ijiem ta' busulfan kien ta' 74 mg\*h/L (medda ta' 59 sa 89 mg\*h/L), li jikkorrispondi għal AUC<sub>0-6h</sub> ta' 1 125 µM\*min (medda: 900 sa 1 350 µM\*min).

Il-pazjenti kollha rċevew profilassi kontra l-aċċessjonijiet b'agenti oħra għajr phenytoin qabel il-bidu ta' kondizzjonament b'busulfan. Phenytoin ma ntużax għal profilassi kontra l-aċċessjonijiet minhabba l-induzzjoni tiegħu ta' ċitokromu P450 u zieda fit-tneħħija ta' busulfan li tirriżulta minn hekk.

Profilassi ngħata għal mard veno-okklussiv tal-fwied (VOD)/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali tal-fwied skont linji gwida istituzzjonali.

#### Għoti ta' Casgevy

Il-pazjenti ngħataw Casgevy b'doża medjana (min, mass) ta' 8.0 (3.0, 19.7) × 10<sup>6</sup> ċelluli/kg bħala infużjoni ġol-vina. Il-pazjenti kollha ngħataw antistamina u antipiretiku qabel l-infużjoni ta' Casgevy.

#### Wara l-għoti ta' Casgevy

Ma kienx rakkomandat G-CSF fl-ewwel 21 jum wara l-infużjoni ta' Casgevy. Minhabba li Casgevy huwa terapija awtologa, ma kienx hemm bżonn ta' agenti immunosoppressanti wara kondizzjonament inizjali majeloablattiv.

#### Riżultati tal-effikaċja – β-talassemija

Saret analiżi interim (IA) bi 42 pazjent li ngħataw Casgevy u li kienu eliġibbli għall-analiżi primarja tal-effikaċja. Is-sett primarju tal-effikaċja (PES, *primary efficacy set*) kien definit bħala l-individwi kollha li kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Fiż-żmien tal-analiżi interim ġew irreġistrati 59 pazjent u 54 pazjent kienu ngħataw Casgevy. It-tul medjan (min, mass) totali tas-segwitu kien ta' 22.8 (2.1, 51.1) xahar minn żmien l-infużjoni ta' Casgevy.

L-effikaċja ta' Casgevy ġiet evalwata abbażi ta' evalwazzjoni ta' pazjenti b'mill-inqas 16-il xahar ta' segwitu. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu indipendenza mit-trasfużjoni għal 12-il xahar konsekuttiv (TI12), definit bħala ż-żamma medja ppezata ta' Hb ≥ 9 g/dL mingħajr trasfużjonijiet ta' RBC għal mill-inqas 12-il xahar konsekuttiv fi kwalunkwe hin fl-ewwel 24 xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy fi studju 111, evalwata li tibda 60 jum wara l-aħħar trasfużjoni ta' RBC għal appoġġ wara t-trapjant jew ġestjoni tal-marda TDT.

Id-data tal-effikaċja hija pprezentata f'Tabella 6 u Tabella 7. Tabella 6 turi l-punt aħhari primarju (1) għall-pazjenti kollha rreġistrati fi studju 111 u (2) il-pazjenti kollha infużati b'Casgevy fi studju 111. Tabella 7 turi l-punti aħharin sekondarji għal pazjenti infużati b'Casgevy fi studju 111.

**Tabella 6: Ir-riżultat primarju tal-effikaċja f'pazjenti b'TDT**

Punt aħhari primarju	Casgevy Pazjenti rreġistrati * (N=45) †	Casgevy Pazjenti infużati * (N=42) ‡
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu TI12 § n (%) (CI ta' 95%)	39 (86.7%) (73.2%, 94.9%)	39 (92.9%) (80.5%, 98.5%)

\* Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tingabar id-data f'April 2023.



† N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti rreġistrati li ffirmaw għall-kunsens infurmat, u teskludi pazjenti li kienu qed jistennew biex jirċievu Casgevy fil-hin tal-analiżi, jew pazjenti li kienu għadhom ma jistgħux jiġu evalwati għall-punt ahhari primarju tal-effikaċja.

‡ N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti fis-sett primarju tal-effikaċja (PES, *primary efficacy set*), kategorija tas-sett shih tal-analiżi (FAS, *full analysis set*). Il-PES kien definit bħala l-individwi kollha li kienu ġew infużati b'Casgevy u kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Pazjenti li kellhom segwitu ta' inqas minn 16-il xahar minhabba mewt, jew waqfien minhabba avvenimenti avversi marbuta ma' Casgevy, jew li rċevew trasfużjonijiet ta' RBC b'mod kontinwu għal aktar minn 12-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy, ġew inkluzi wkoll f'dan is-sett.

§ TI12 hija definita bħala ż-żamma medja ppeżata ta'  $Hb \geq 9$  g/dL minghajr trasfużjonijiet ta' RBC għal mill-inqas 12-il xahar konsekuttiv fi kwalunkwe hin wara l-infużjoni ta' Casgevy. L-evalwazzjoni ta' TI12 tibda 60 jum wara l-ahhar trasfużjoni ta' RBC għal appoġġ ta' wara t-trapjant jew ġestjoni tal-marda TDT.

**Tabella 7: Ir-rizultati sekondarji tal-effikaċja f'pazjenti b'TDT**

Punti ahharin sekondarji	Casgevy Pazjenti infużati * (N=42) †
Tul tal-perjodu indipendenti mit-trasfużjoni f'pazjenti li kisbu TI12 (xhur)	
n	39
Medjan (min, mass)	22.3 (13.5, 48.1)
Hb totali (g/dL)	
f' Xahar 6	
n	42
Medja (SD)	12.1 (2.0)
f' Xahar 24	
n	23
Medja (SD)	12.9 (2.4)
HbF (g/dL)	
f' Xahar 6	
n	42
Medja (SD)	10.8 (2.8)
f' Xahar 24	
n	23
Medja (SD)	11.5 (2.7)

\* Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tingabar id-*data* f' April 2023.

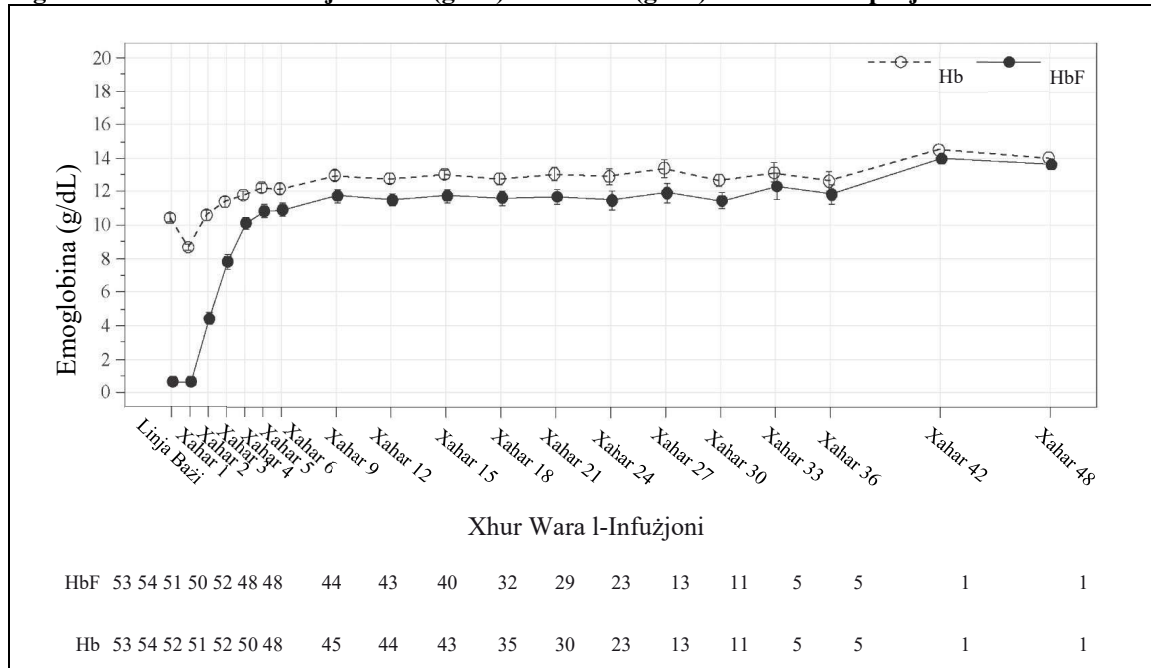
† N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti fis-sett primarju tal-effikaċja (PES), kategorija tas-sett shih tal-analiżi (FAS, *full analysis set*). Il-PES kien definit bħala l-pazjenti kollha li kienu ġew infużati b'Casgevy u li kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Individwi li kellhom segwitu ta' inqas minn 16-il xahar minhabba mewt jew waqfien minhabba avvenimenti avversi marbuta ma' Casgevy, jew li rċevew trasfużjonijiet ta' RBC b'mod kontinwu għal aktar minn 12-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy, ġew inkluzi wkoll f'dan is-sett.

SD: Devjazzjoni Standard

Il-pazjenti kollha li kisbu TI12 baqgħu indipendenti mit-trasfużjoni, b'tul medjan (min, mass) ta' indipendenza mit-trasfużjoni ta' 22.3 (13.5, 48.1) xahar u livelli totali medji u peżati normali ta' Hb (medja [SD] 13.2 [1.4] g/dL). Iż-żmien medjan (min, mass) għall-ahhar trasfużjoni ta' RBC għal pazjenti li kisbu TI12 kien ta' 28 (11, 91) jum wara l-infużjoni ta' Casgevy. Tliet pazjenti ma kisbux TI12. Dawn il-pazjenti kellhom tnaqqis fil-frekwenza ta' trasfużjonijiet ta' RBC matul iż-żmien, imbagħad waqfu jirċievu t-trasfużjonijiet bejn 12.2 u 21.6 xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy, konsistenti ma' rkupru ematopojetiku globali aktar bil-mod.

Livelli totali ta' Hb (g/dL) u ta' HbF maż-żmien huma pprovduti f'Figura 1 għall-pazjenti kollha li ngħataw Casgevy għat-trattament ta'  $\beta$ -talassemija.

**Figura 1: Livelli totali medji ta' Hb (g/dL) u ta' HbF (g/dL) maż-żmien f'pazjenti b'TDT**



Valuri medji huma mpingġija fil-linja, +Żball Standard medju (SE, *Standard Error*) u valuri -SE medji huma mpingġija bhala bars f'kull vista. In-numri ta' pazjenti b'valuri disponibbli fil-visti korrispondenti jidhru taht il-figura.

Ġiet osservata zieda fil-livelli totali medji (SD) ta' Hb u ta' HbF sa minn xahar 3 wara l-infużjoni ta' Casgevy u komplew jiżdziedu għal 12.2 (2.0) g/dL u 10.9 (2.7) g/dL rispettivament f'xahar 6. Wara xahar 6, il-livelli totali ta' Hb u ta' HbF inżammu l-istess minn hemm 'il quddiem, b'HbF li jinkludi  $\geq 88\%$  ta' Hb totali.

Il-pazjenti kollha li kisbu TI12 fl-Istudju 111 (n=39) kellhom livelli totali medji u peżati normali (28/39 pazjent, 71.8%) jew kważi normali (11/39 pazjent, 28.2%) ta' Hb. Il-pazjenti b'livelli totali medji u peżati kważi normali ta' Hb kienu jinkludu 6 irġiel u 5 nisa, b'Hb totali medju u peżat li kien minn  $< 0.1$  sa 0.7 g/dL u minn  $< 0.4$  sa 1.4 g/dL tal-limitu stabbilit ta' referenza dipendenti fuq l-età u s-sess tal-WHO, rispettivament.

Analizi ta' sottogruppi li jevalwaw l-effetti f'sottogruppi ta' età, sess, razza jew ġenotip fuq punti aħharin marbuta mat-trasfużjoni u parametri ematoloġiċi ma ssuġġerewx differenzi minhabba dawn il-fatturi.

#### Marda taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel

Studju 121 huwa studju open-label, bi grupp wiehed, b'aktar minn ċentru wiehed u li għadu għaddej biex tiġi evalwata s-sigurtà u l-effikaċja ta' Casgevy f'pazjenti adulti u adolexxenti b'mard sever taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel. Wara t-tlestija ta' 24 xahar ta' segwitu fi studju 121, il-pazjenti ġew mistiedna jirreġistraw fi studju 131, studju ta' sigurtà u effikaċja fit-tul li għadu għaddej.

Il-pazjenti kienu eliġibbli għall-isudju jekk kellhom storja ta' mill-inqas 2 avvenimenti severi ta' krizi vażooklussiva (VOC) kull sena fis-sentejn qabel l-iskrinjar, li kienu definiti bhala:

- Avveniment ta' wġiġh akut li jeħtieġ vista f'faċilità medika u l-għoti ta' mediċini għall-uġiġh (oppojdi jew mediċini anti-infjammatorji nonsterojdali [NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*] ġol-vina) jew trasfużjonijiet ta' RBC
- Sindrome akuta tas-sider
- Prijapiżmu li jdum  $>$  sagħtejn u li jeħtieġ vista f'faċilità medika
- Sekwestrazzjoni tal-milsa.

Pazjenti b'ġenotipi Hb<sup>S/S</sup>, Hb<sup>S/β<sup>0</sup></sup> u Hb<sup>S/β<sup>+</sup></sup> kienu eliġibbli għall-inklużjoni. Il-pazjenti kienu wkoll meħtieġa li jkollhom punteġġ ta' prestazzjoni Lansky jew Karnofsky ta' ≥ 80%.

Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju jekk kellhom donatur ta' HSC relatat ma' HLA li jaqbel disponibbli. Il-pazjenti ġew esklużi jekk kellhom mard tal-fwied avanzat, storja ta' mard ta' Moyamoya mhux ittrattat, jew preżenza ta' mard ta' Moyamoya li fl-opinjoni tal-investigatur poġġiet lill-pazjent f'riskju ta' hruġ ta' demm. Pazjenti ta' 12 sa 16-il sena kienu meħtieġa li jkollhom doppler transkranjali normali (TCD, *transcranial doppler*) u pazjenti ta' 12 sa 18-il sena ġew esklużi jekk kellhom xi storja ta' TCD fl-arterja ċerebrali tan-nofs u l-arterja karotide interna.

Mit-58 pazjent li bdew il-mobilizzazzjoni fi studju 121, 11-il pazjent (19.0%) waqfu wara li bdew il-mobilizzazzjoni u l-aferesi u qabel l-ghoti ta' Casgevy. Sitt pazjenti (10.3%) ma kisbux id-doża minima. Hames pazjenti (8.6%) waqfu minhabba nuqqas ta' konformità, kunsens irritat, jew minhabba li ma baqghux jissodisfaw ir-rekwiziti ta' eliġibbiltà.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-linja bażi ewlenin huma murija f'Tabella 8, hawn taht, (1) għall-pazjenti kollha rreġistrati fi studju 121 u (2) għall-pazjenti kollha infużati b'Casgevy fi studju 121.

**Tabella 8: Demografija u karatteristiċi tal-linja bażi ta' studju 121**

Demografija u karatteristiċi tal-marda	Casgevy Pazjenti rreġistrati (N=63)*	Casgevy Pazjenti infużati (N=43)†
Età (snin), n (%)		
Adulti (≥ 18 u ≤ 35 sena)	50 (79.4%)	31 (72.1%)
Adolexxenti (≥ 12 u < 18-il sena)	13 (20.6%)	12 (27.9%)
Kull età (≥ 12 u ≤ 35 sena)		
Medjan (min, mass)	21.0 (12, 35)	20 (12, 34)
Sess, n (%)		
Raġel	36 (57.1%)	24 (55.8%)
Mara	27 (42.9%)	19 (44.2%)
Razza, n (%)		
Suwed jew Amerikani Afrikani	55 (87.3%)	37 (86.0%)
Bojod	4 (6.3%)	3 (7.0%)
Ohrajn	4 (6.3%)	3 (7.0%)
Ġenotip, n (%)†		
β <sup>S</sup> /β <sup>S</sup>	58 (92.1%)	39 (90.7%)
β <sup>S</sup> /β <sup>0</sup>	3 (4.8%)	3 (7.0%)
β <sup>S</sup> /β <sup>+</sup>	2 (3.2%)	1 (2.3%)
Rata annwalizzata ta' VOCs severi fis-sentejn qabel ir-reġistrazzjoni (avvenimenti/sena)		
Medjan (min, mass)	3.5 (2.0, 19.0)	3.5 (2.0, 18.5)
Rata annwalizzata ta' rikoveru fl-isptar minhabba VOCs severi fis-sentejn qabel ir-reġistrazzjoni (avvenimenti/sena)		
Medjan (min, mass)	2.5 (0.0, 11.0)	2.5 (0.5, 9.5)
Tul annwalizzat ta' rikoveru fl-isptar minhabba VOCs severi fis-sentejn qabel ir-reġistrazzjoni (avvenimenti/sena)		
Medjan (min, mass)	15.5 (0.0, 136.5)	13.5 (2.0, 136.5)
Unitajiet annwalizzati ta' RBCs trasfużi għal indikazzjonijiet marbuta ma' SCD fis-sentejn qabel ir-reġistrazzjoni (unitajiet/sena)		
Medjan (min, mass)	5.0 (0.0, 86.1)	5.0 (0.0, 86.1)

\* N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti rreġistrati li ffirmaw għall-kunsens infurmat.

† Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tingabar id-*data* f'April 2023 b'43 pazjent li ngħataw Casgevy u 4 pazjenti li kienu qed jistennew l-infużjoni ta' Casgevy.

\* Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti b'genotipi oħrajn.

### *Mobilizzazzjoni u aferesi*

Il-pazjenti għaddew minn skambju ta' ċelluli ħomor tad-demmm jew trasfużjonijiet sempliċi għal minimu ta' 8 ġimgħat qabel il-bidu ppjanat tal-mobilizzazzjoni u komplew jirċievu trasfużjonijiet jew skambji ta' ċelluli ħomor tad-demmm sal-bidu ta' kondizzjonament majeloablattiv. Il-livelli ta' HbS inżammu  $f < 30\%$  tal-Hb totali filwaqt li nżammet il-konċentrazzjoni totali ta' Hb  $\leq 11$  g/dL.

Biex jiġu mmobilizzati ċ-ċelluli staminali għall-aferesi, il-pazjenti fi studju 121 ingħataw plerixafor f'doża ppjanata ta' 0.24 mg/kg permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda madwar sagħtejn sa 3 sigħat qabel kull aferesi ppjanata. Il-pazjenti għaddew minn aferesi għal sa 3 ijiem konsekuttivi biex jintlaħaq il-ġbir fil-mira taċ-ċelluli għall-manifattura u għaċ-ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ mhux modifikati. In-numru medjan (min, mass) u medju (SD) ta' ċikli ta' mobilizzazzjoni u aferesi meħtieġa għall-manifattura ta' Casgevy u għall-ġbir ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ kien ta' 2 (1, 6) u 2.21 (1.30), rispettivament.

### *Kondizzjonament qabel it-trattament*

Il-pazjenti kollha rċewew kondizzjonament majeloablattiv shiħ b'busulfan qabel ma rċewew Casgevy. Busulfan ingħata għal 4 ijiem konsekuttivi ġol-vina permezz ta' kateter venuż ċentrali f'doża tal-bidu ppjanata ta' 3.2 mg/kg/jum darba kuljum jew 0.8 mg/kg kull 6 sigħat. Il-livelli ta' busulfan fil-plażma tkejlju permezz ta' kampjuni serjali tad-demmm u d-doża ġiet aġġustata biex jinżamm l-esponiment fil-medda fil-mira. Għal dożaġġ ta' darba kuljum, esponiment kumulattiv fil-mira għal 4 ijiem ta' busulfan kien ta' 82 mg\*h/L (medda ta' 74 sa 90 mg\*h/L), li jikkorrispondi għal AUC<sub>0-24h</sub> ta' 5 000  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$  (medda: 4 500 sa 5 500  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ ). Għal dożaġġ kull 6 sigħat, l-esponiment kumulattiv fil-mira għal 4 ijiem ta' busulfan kien ta' 74 mg\*h/L (medda ta' 59 sa 89 mg\*h/L), li jikkorrispondi għal AUC<sub>0-6h</sub> ta' 1 125  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$  (medda 900 sa 1 350  $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ ).

Il-pazjenti kollha rċewew profilassi kontra l-aċċessjonijiet b'agenti oħra għajr phenytoin qabel il-bidu ta' kondizzjonament b'busulfan. Phenytoin ma ntużax għal profilassi kontra l-aċċessjonijiet minħabba l-indużzjoni tiegħu ta' ċitokromu P-450 u zieda fit-tneħħija ta' busulfan li tirriżulta minn hekk.

Profilassi ngħata għal mard veno-okklussiv tal-fwied (VOD)/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali tal-fwied, skont linji gwida reġjonali u istituzzjonali.

### *Għoti ta' Casgevy*

Il-pazjenti ngħataw Casgevy b'doża medjana (min, mass) ta' 4.0 (2.9 sa 14.4)  $\times 10^6$  ċelluli/kg bħala infużjoni ġol-vina. Il-pazjenti kollha ngħataw antistamina u antipiretiku qabel l-infużjoni ta' Casgevy.

### *Wara l-għoti ta' Casgevy*

Ma kienx rakkomandat G-CSF fl-ewwel 21 jum wara l-infużjoni ta' Casgevy. Minħabba li Casgevy huwa terapija awtologa, ma kienx hemm bżonn ta' agent immunosoppressanti wara kondizzjonament inizjali majeloablattiv.

### *Riżultati ta' effikaċja – marda taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel*

Saret analizi interim b'29 pazjent li ngħataw Casgevy u li kienu eliġibbli għall-analizi primarja tal-effikaċja. Is-sett primarju tal-effikaċja (PES) kien definit bħala l-pazjenti kollha li kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Fiż-żmien tal-analizi interim ġew irregiistrati 63 pazjent u 43 pazjent kienu ngħataw Casgevy. It-tul medjan (min, mass) totali tas-segwitu kien ta' 17.5 (1.2, 46.2) xahar minn żmien l-infużjoni ta' Casgevy.

L-effikaċja ta' Casgevy kienet ibbażata fuq l-evalwazzjoni ta' pazjenti b'mill-inqas 16-il xahar ta' segwitu. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma esperjenzaw l-ebda VOCs severi għal mill-inqas 12-il xahar konsekuttiv fi kwalunkwe hin fl-ewwel 24 xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy fi studju 121 (VF12, punt aħhari primarju tal-effikaċja). Għal dan il-punt aħhari, VOC severa kienet definita bħala jew (a) avveniment ta' wġiġħ akut li jeħtieġ vista f'facilità medika u l-għoti ta' mediċini għall-uġiġħ (opjojdi jew mediċini antiinfjammatorji nonsterojdali [NSAIDs] ġol-vina) jew

trasfużjonijiet ta' RBC, (b) sindrome akut tas-sider, (c) prijapiżmu li jdum > saghtejn u li jehtieg vista f'faċilità medika, jew (d) sekwestrazzjoni tal-milsa. Ġie evalwat ukoll il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx bżonn ta' rikoveru fl-isptar minhabba VOCs severi għal mill-inqas 12-il xahar konsekuttiv (HF12, punt aħhari sekondarju ewlieni). L-evalwazzjoni ta' VF12 u ta' HF12 bdiet 60 jum wara l-aħhar trasfużjoni ta' RBC għal appoġġ ta' wara t-trapjant jew ġestjoni ta' SCD.

Id-*data* tal-effikaċja hija pprezentata f' Tabella 9 u Tabella 10. Tabella 9 turi l-punt aħhari primarju (1) għall-pazjenti kollha rreġistrati fi studju 121 u (2) il-pazjenti kollha li ġew infużati b' Casgevy fi studju 121. Tabella 10 turi l-punti aħharin sekondarji għall-pazjenti kollha li ġew infużati b' Casgevy fi studju 121.

**Tabella 9: Ir-riżultat primarju tal-effikaċja f'pazjenti b'SCD**

Punt aħhari primarju	Casgevy Pazjenti rreġistrati * (N=46) †	Casgevy Pazjenti infużati * (N=29) ‡
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu VF12 (%)§ n (%) (CI ta' 95%)	28 (60.9%) (45.4%, 74.9%)	28 (96.6%) (82.2%, 99.9%)

\* Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tinġabar id-*data* f' April 2023

† N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti rreġistrati li ffirmaw għall-kunsens infurmat, u teskludi pazjenti li kienu qed jistennew biex jirċievu Casgevy fil-hin tal-analizi interim, jew pazjenti li kienu nġataw id-doża imma li kienu għadhom ma jistgħux jiġu evalwati għall-punt aħhari primarju tal-effikaċja.

‡ N tirrappreżenta n-numru totali ta' pazjenti fis-sett primarju tal-effikaċja (PES, *primary efficacy set*), kategorija tas-sett shiħ tal-analizi (FAS, *full analysis set*). Il-PES kien definit bhala l-pazjenti kollha li kienu ġew infużati b' Casgevy u li kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Individwi li kellhom segwitu ta' inqas minn 16-il xahar minhabba mewt, jew waqfien minhabba avvenimenti avversi marbuta ma' Casgevy, jew li rċevew trasfużjonijiet ta' RBC b' mod kontinwu għal aktar minn 12-il xahar wara Casgevy, ġew inkluzi wkoll f' dan is-sett.

§ VF12 huwa definit bhala: ebda VOCs severi għal mill-inqas 12-il xahar konsekuttiv wara l-infużjoni ta' Casgevy. L-evalwazzjoni ta' VF12 tibda 60 jum wara l-aħhar trasfużjoni ta' RBC għal appoġġ ta' wara t-trapjant jew ġestjoni ta' SCD.

**Tabella 10: Ir-riżultati sekondarji tal-effikaċja f'pazjenti b'SCD**

Punti aħharin sekondarji	Casgevy Pazjenti infużati * (N=29) †
Proporzjon ta' pazjenti ħielsa mir-rikovertu fl-isptar minhabba VOCs severi għal mill-inqas 12-il xahar (HF12) (%) ‡ n (%) (CI ta' 95%)	29 (100%) (88.1%, 100.0%)
Tul ta' perjodu ħieles minn VOC severa f'pazjenti li kisbu VF12 (xhur) n Medjan (min, mass)	28 20.5 (13.5, 43.6)
Proporzjon ta' pazjenti b'HbF ≥ 20% fiż-żmien tal-analizi sostnut għal mill-inqas 3 xhur, 6 xhur u 12-il xahar (%) n % (CI ta' 95%)	29 100% (88.1%, 100.0%)
Hb totali (g/dL) F'Xahar 6 n Medja (SD) F'Xahar 24 n Medja (SD)	27 12.7 (1.7) 15 13.1 (1.9)

Proporzjon ta' Hb totali magħmul minn HbF (%)	
F'Xahar 6	
n	27
Medja (SD)	43.1 (6.0)
F'Xahar 24	
n	15
Medja (SD)	42.2 (5.5)

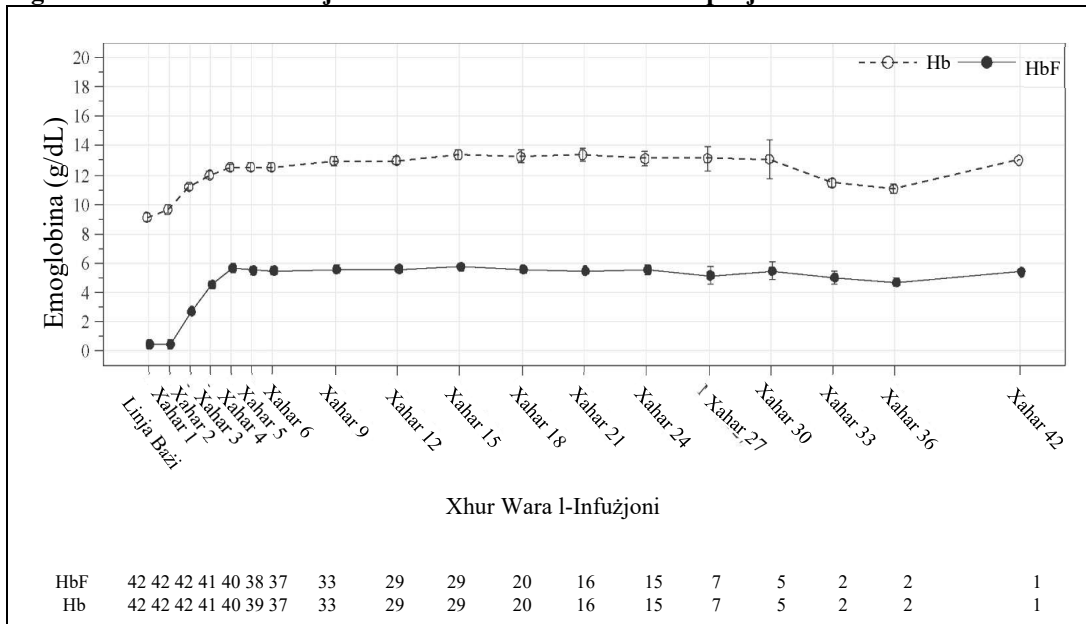
\* Analizi interim imwettqa bbażata fuq meta waqfet tingabar id-*data* f'April 2023.

† N tirappreżenta n-numru totali ta' pazjenti fis-sett primarju tal-effikaċja (PES), kategorija tas-sett shih tal-analizi (FAS, *full analysis set*). Il-PES kien definit bhala l-pazjenti kollha li kienu ġew infużati b' Casgevy u li kienu ġew segwiti għal mill-inqas 16-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. Individwi li kellhom segwitu ta' inqas minn 16-il xahar minhabba mewt, jew waqfien minhabba avvenimenti avversi marbuta ma' Casgevy, jew li rċevew trasfużjonijiet ta' RBC b'mod kontinwu għal aktar minn 12-il xahar wara Casgevy, ġew inkluzi wkoll f'dan is-sett.

‡ HF12 huwa definit bhala ebda rikoveru fl-isptar marbut ma' VOC severa sostnut għal mill-inqas 12-il xahar wara l-infużjoni ta' Casgevy. L-evalwazzjoni ta' HF12 tibda 60 jum wara l-aħħar trasfużjoni ta' RBC għal appoġġ ta' wara t-trapjant jew ġestjoni ta' SCD.

Il-livelli totali ta' Hb (g/dL) u ta' HbF (g/dL) maż-żmien huma pprovduti f'Figura 2 għall-pazjenti kollha li nġhataw Casgevy għat-ttrattament tal-marda taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel.

**Figura 2: Livelli totali medji ta' Hb u ta' HbF maż-żmien f'pazjenti b'SCD**



Valuri medji huma mpingija fil-linja, +SE medju u valuri -SE medji huma mpingija bhala bars f'kull vista. In-numri ta' pazjenti b'valuri disponibbli fil-visti korrispondenti jidhru taht il-figura.

Ġew osservati zidiet fil-livelli medji (SD) totali ta' Hb sa minn xahar 3 wara l-infużjoni ta' Casgevy, komplew jizdiedu sa 12.5 (1.8) g/dL f'xahar 6 u nżammu l-istess minn hemm 'il quddiem.

Il-proporzjon medju (SD) ta' Hb magħmul minn HbF kien ta' 43.2% (7.6%) f'xahar 6 u nżamm l-istess minn hemm 'il quddiem.

Konsistenti maż-żieda fil-livelli ta' HbF, għall-pazjenti kollha ddożati l-proporzjon medju (SD) ta' eritrociti li jiċċirkolaw li jesprimu HbF (ċelluli-F) f'xahar 3 kien ta' 70.4% (14.0%) u kompla jizdied maż-żmien sa 93.9% (12.6%) f'xahar 6, bil-livelli jibqgħu stabbli minn hemm 'il quddiem, li jindika espressjoni panċellulari sostnuta ta' HbF.

Analizi ta' sottogrupperi li jevalwaw l-effetti f'sottogrupperi ta' età, sess, razza jew ġenotip fuq punti aħħarin marbuta ma' VOC u parametri ematoloġiċi ma ssuġġerewx differenzi minhabba dawn il-fatturi.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Casgevy f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f' $\beta$ -talassemija u mard taċ-ċelluli tad-demem sura ta' mingel (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' "approvazzjoni kondizzjonali". Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali mill-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

### **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Casgevy huwa prodott mediċinali ta' terapija taċ-ċelluli awtologa li jikkonsisti f'ċelluli CD34<sup>+</sup> li ġew editjati *ex vivo* permezz ta' CRISPR/Cas9. In-natura ta' Casgevy hija tali li studji konvenzjonali dwar il-farmakokinetiċi, l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu, u l-eliminazzjoni ma japplikawx.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Casgevy huwa prodott ċellulari CD34<sup>+</sup> editjat b'teknoloġija CRISPR/Cas9; għalhekk, ma sarux studji konvenzjonali dwar il-mutageniċità, karċinoġeniċità u fertilità, tossiċità riproduttiva u ta' żvilupp.

Il-karatteristiċi tossikoloġiċi ġew evalwati fi ġrieden NSG immunodeficijenti u rradjati b'mod sub-letali ttrattati b'doża ta'  $3.33 \times 10^7$  CD34<sup>+</sup> ċelluli/kg editjati tal-piż tal-ġisem. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossiċità ta' organi fil-mira jew tumoriġeniċità fl-istudju ta' 20 ġimgha.

Studji *in vitro* b'exagamglogene autotemcel manifatturat minn donaturi u pazjenti f'saħħithom ma wrew l-ebda evidenza ta' editjar mhux fil-mira.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

CryoStor CS5 (fih dimethyl sulfoxide u dextran 40)

### **6.2 Inkompattibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C.

### Ladarba jinħall mis-silġ

20 minuta f'temperatura tal-kamra (20 °C – 25 °C).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Casgevy għandu jinħażen u jiġi ttrasportat fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C u għandu jibqa' ffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-ġhoti lill-pazjent.

Prodott mediċinali mahlul mis-silġ ma jistax jiġi ffriżat mill-ġdid.

Ghall-kondizzjonijiet ta' hażna wara li jinħall mis-silġ il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Casgevy huwa fornut f'kunjetti ta' krijopreservazzjoni magħmula minn kopolimeru ċikliku tal-olefina. Kull kunjett fih 1.5 mL sa 20 mL ta' Casgevy.

Il-kunjetti huma ppakkjati f'kaxxa tal-kartun tal-kartunċin. Kull kartuna jista' jkun fiha sa 9 kunjetti. Il-kartuna ta' barra finali fiha numru varjabbli ta' kunjetti skont id-doża speċifika tal-pazjent meħtieġa.

Casgevy jintbagħat mill-faċilità tal-manifattura għall-faċilità tal-ħażna taċ-ċentru tat-trattament f'kontenitur għat-trasport krijoġeniku. Kontenitur għat-trasport krijoġeniku wieħed jista' jkun fih kartuni multipli, li jista' jkun fihom kunjetti multipli, kollha maħsuba għal pazjent wieħed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Tiħux kampjuni, tbiddilx, jew tirradjax il-prodott mediċinali. L-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Casgevy iridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Riċeviment u hażna ta' Casgevy

- Casgevy jintbagħat fiċ-ċentru ta' trattament iffriżat fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu.
- Ikkonferma l-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta(i) tal-prodott u l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS).
- Aħżen fi stat ta' fwar ta' nitroġenu likwidu f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C sakemm ikun lest biex jinħall mis-silġ u jingħata.

Preparazzjoni qabel l-ġħoti

Preparazzjoni għall-infużjoni

- Ikkordina l-ħin meta Casgevy jinħall mis-silġ u meta jingħata bħala infużjoni. Ikkonferma l-ħin tal-infużjoni minn qabel u aġġusta l-ħin ta' xhin se jibda jinħall mis-silġ biex Casgevy ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest, peress li Casgevy għandu jingħata fi żmien 20 minuta minn meta jibda jinħall il-kunjett mis-silġ. Holl mis-silġ u injetta l-kontenut ta' kunjett wieħed biss kull darba.
- Qabel jinħall mis-silġ, ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni tal-pazjent fuq il-kunjett(i) ta' Casgevy. Tneħħix il-kunjetti ta' Casgevy mill-ħażna krijoġenika jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent maħsub għall-infużjoni.
- Doża ta' Casgevy tista' tkun f'kunjett(i) wieħed jew aktar krijopreservat(i) speċifiku(ċi) għall-pazjent. Aġti kont tal-kunjetti kollha u kkonferma li kull kunjett ma qabiżx id-data ta' skadenza billi tuża l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS).
- Spezzjona l-kunjett(i) għal kwalunkwe ksur jew xquq qabel ma jinħall mis-silġ. Jekk kunjett ikun kompromess, m'għandekx tinfuża l-kontenut.
- Iġbor flimkien il-provvisti meħtieġa biex jinħall mis-silġ u iġbed il-prodott mill-kunjett(i). Bl-eċċezzjoni tal-banjumarija, dawn il-provvisti jintużaw darba biss. Iġbor flimkien biżżejjed provvisti għal kull kunjett li għandu jingħata:
  - Banjumarija



- Swabs bl-alkohol
- Adapter għall-kunjett (biex jippermetti estrazzjoni minghajr labra)
- Filtru tal-azzar li ma jissaddadx ta' 18-il mikron
- Siringa luer-lock ta' 30 mL
- Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (5 mL sa 10 mL meħtieġa għal kull kunjett)
- Siringa luer-lock ta' 10 mL għas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' tlahliħ ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)

#### Tahlil mis-silġ tal-kunjetti ta' Casgevy

- Meta d-doża tikkonsisti f'kunjetti multipli, holl mis-silġ u aġhti kunjett wieħed biss kull darba. Waqt li l-kunjett qed jinħall mis-silġ, il-kunjetti li jifdal għandhom jibqgħu fil-ħażna krijoġenika f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C.
- Holl kull kunjett mis-silġ f'temperatura ta' 37 °C billi tuża banjumarija. Aġħmel biċ-ċert li t-temperatura tal-banjumarija ma taqbiżx 1-40 °C.
- Holl kull kunjett mis-silġ billi żżomm l-għonq tal-kunjett, iddawru b'moviment ħafif fid-direzzjoni kif idur l-arloġġ u kontra. Dan jista' jieħu bejn 10 minuti sa 15-il minuta.
- Thallix il-kunjett waħdu sakemm qed jinħall mis-silġ.
- It-tahlil mis-silġ ikun lest meta l-kristalli tas-silġ ma jibqgħux viżibbli fil-kunjett.
- Neħhi l-kunjett mill-banjumarija immedjatament ladarba jinħall mis-silġ.
- Il-prodott maħlul mis-silġ għandu jidher bħala dispersjoni traslucida ta' ċelluli, hielsa mill-frak minn materjal barrani.
- Infuża fi żmien 20 minuta mit-tahlil mis-silġ.
- Prodott mediċinali maħlul mis-silġ m'għandux jiġi ffrizāt mill-ġdid.

#### Għoti ta' Casgevy

Casgevy huwa għal użu awtologu biss. L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kunjett(i) ta' Casgevy. Tinjettax Casgevy jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent maħsub għall-infużjoni.

Doża ta' pazjent tista' tikkonsisti f'kunjetti multipli. Il-kunjetti kollha għandhom jingħataw. Il-volum kollu ta' kull kunjett provdut irid jkun injettat. Jekk ikun ipprovdut aktar minn kunjett wieħed, aġhti kull kunjett b'mod komplet qabel ma tipproċedi biex tholl mis-silġ u tinjetta l-kunjett li jmiss.

#### It-twaħħil tal-adapter u tal-filtru tal-kunjett

- Neħhi t-tapp imqabba mal-għatu tal-kunjett; naddaf is-septum bi swab bl-alkohol.
- Neħhi l-għatu minn fuq il-ponta tal-adapter.
- Bis-saba' l-kbir u l-werrej taż-żewġ idejn, imbotta l-adapter fis-septum tal-kunjett, billi tapplika pressjoni ugwali sakemm tismgħu jfaqqa darba.
- Iġbed 'il fuq fuq l-adapter sakemm thossu jissakkar.
- Wahħal il-filtru mal-adapter tal-kunjett.

#### Il-ġbid ta' Casgevy mill-kunjett

- Wahħal siringa vojta ta' 30 mL mal-filtru.
- Iġbed il-volum kollu tal-prodott mill-kunjett.
- Neħhi s-siringa mimlija bil-prodott mill-filtru u poġġiha fil-ġenb.
- Iġbed 5 – 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fis-siringa vojta ta' 10 mL.
- Wahħal is-siringa mimlija bis-soluzzjoni ta' sodium chloride mal-filtru.
- Injetta s-soluzzjoni ta' sodium chloride fil-kunjett ta' Casgevy u neħhi s-siringa vojta mill-filtru. Armi s-siringa vojta.
- Wahħal is-siringa mimlija bil-prodott mal-filtru.

- Iġbed il-kontenut tal-kunjett fis-siringa bil-prodott, imbagħad neħhi s-siringa mill-filtru.
- It-tikketta fakultattiva ta' identifikazzjoni tal-prodott/pazjent tista' titqaxxar mill-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) u titwaħħal mas-siringa.

#### Għoti ta' Casgevy permezz ta' kateter venuż ċentrali

- Casgevy għandu jingħata fi żmien 20 minuta minn meta l-prodott jinħall mis-silġ.
- Ikkonferma u vverifika minn żewġ persuni l-identifikazzjoni tal-pazjent hdejn is-sodda qabel l-infużjoni ta' kull kunjett(i).
- Casgevy jingħata bħala bolus ġol-vina (push ġol-vina).
- Il-volum totali ta' Casgevy mogħti fi żmien siegħa ma jridx jaqbez 2.6 mL/kg.
- Tużax filtru inline meta tinjetta Casgevy.
- Wara l-għoti ta' kull kunjett ta' Casgevy, laħlaħ il-linja primarja b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Irrepeti l-passi elenkati hawn fuq għal kull kunjett li jifdal.

#### Wara l-għoti ta' Casgevy

- Immonitorja s-sinjali vitali kull 30 minuta minn meta l-ewwel kunjett ta' Casgevy jiġi njetat sa sagħtejn wara li l-aħħar kunjett ta' Casgevy jiġi njetat.
- Proċeduri standard għall-immaniġġjar tal-pazjent wara trapjant ta' HSC għandhom jiġu segwiti wara l-infużjoni ta' Casgevy.
- Kwalunkwe prodott tad-demem meħtieġ fl-ewwel 3 xhur wara l-infużjoni ta' Casgevy għandu jiġi rradjat.
- Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti, jew ċelluli fi kwalunkwe żmien fil-futur.

#### Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Casgevy għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kontatt ma' Casgevy (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/23/1787/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Frar, 2024

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Roslin Cell Therapies Ltd.  
BioCube 2  
Edinburgh BioQuarter  
11 Little France Road  
Edinburgh EH16 4UX,  
Ir-Renju Unit

Charles River Laboratories Inc.  
4600 East Shelby Drive, Suite 108  
Memphis, Tennessee 38118,  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-  
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Casgevy (exagamglogene autotemcel) f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Casgevy jitqiegħed fis-suq il-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs, *healthcare professionals*) u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsieb il-pazjent kollha li huma mistennija jippreskrivu, jagħtu, jew jissorveljaw l-għoti ta' Casgevy ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti biż-żewġ pakketti edukattivi li ġejjin li huma mmirati biex jenfasizzaw ir-riskji importanti identifikati u potenzjali ta' Casgevy. Dawn il-pakketti se jiġu tradotti fil-lingwa lokali sabiex ikun żgurat li t-tobba u l-pazjenti jifhmu l-miżuri ta' mitigazzjoni proposti:

- **Il-Materjal Edukattiv għat-Tabib jikkonsisti minn**

- Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa;
- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott;
- Gwida għall-Pazjenti/Persuni li jiehdu hsieb il-Pazjent;
- Kard tal-Pazjent.

- **Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent jikkonsisti minn**

- Gwida għall-Pazjenti/Persuni li jiehdu hsieb il-Pazjent;
- Kard tal-Pazjent;
- Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent

- **Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-HCP għandhom jinfurmaw lil pazjenti ttrattati b'Casgevy li hemm riskju identifikat u importanti ta' dewmien fl-engraftment tal-plejtlits u riskji potenzjali importanti ta' insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili u onkoġenesi relatata mal-editjar tal-ġeni; u d-dettalji dwar kif dawn ir-riskji jistgħu jiġu mitigati.

Meta jippreżenta Casgevy bħala għażla ta' trattament u qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar it-trattament, l-HCP għandu jiddiskuti l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ta' Casgevy, inkluż li ġej:

- Dewmien fl-engraftment tal-plejtlits
  - L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat u ġestit skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. Id-determinazzjoni tal-għadd taċ-ċelluli tad-demem u testijiet xierqa ohra għandhom jiġu kkunsidrati fil-pront kull meta jitfaċċaw sintomi kliniċi li jissuġġerixxu hruġ ta' demem.
  - Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju ta' dewmien fl-engraftment tal-plejtlits, ta' liema sintomi u sinjali għandhom ikunu konxji li jistgħu jindikaw hruġ ta' demem, u l-htieġa li jfittxu assistenza medika jekk jesperjenzaw xi sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu hruġ ta' demem.

- Insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili
  - Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal għadd assolut ta' newtrofili u infezzjonijiet u għandhom jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. F'każ ta' insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili, il-pazjenti għandhom jiġu nnettati b'ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' salvataġġ mhux modifikati.
  - Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar il-fatt li kieku kellhom jesperjenzaw insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili wara t-trattament b'Casgevy, ikunu jeħtieġu infużjoni ta' ċelluli CD34<sup>+</sup> ta' riżerva u ma kinux jiksbu l-benefiċċju tat-trattament b'Casgevy u xorta jkunu esposti għal riskji possibbli fit-tul.
- Onkoġenesi relatata mal-editjar tal-ġeni
  - L-onkoġenesi relatata mal-editjar tal-ġeni hija riskju teoretiku. Wara t-trattament b'Casgevy, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull sena (inkluż ma' għadd tad-demem komplut) skont linji gwida standard u ġudizzju mediku. Jekk jittieħdu kampjuni tad-demem u tal-mudullun għad-dijanjosi ta' tumuri malinni ematoloġiċi, l-HCPs għandhom jieħdu kampjuni addizzjonali għall-analiżi mill-MAH biex tiġi evalwata l-assoċjazzjoni tat-tumur malinn mat-trattament b'Casgevy, jekk jiġi kkonfermat tumur malinn.
  - Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju teoretiku tal-onkoġenesi relatata mal-editjar tal-ġeni u biex ifittxu attenzjoni medika jekk ikun hemm dawn is-sinjali u sintomi ta' mijelodisplasja, lewkimja, jew limfoma.
- L-HCP għandu jipprovi l-Kard tal-Pazjent u Gwida għal Pazjenti/Persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent.
- Hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti fit-tul. Għalhekk, il-parteciġazzjoni fl-istudju fit-tul ibbażat fuq ir-registru li jevalwa r-riżultati ta' sigurtà u effikaċja fit-tul f'pazjenti li rċeview Casgevy għat-trattament ta' TDT jew SCD huwa mhegġegġ. L-HCP għandhom ifakkru lill-pazjenti dwar l-importanza biex jirreġistraw fl-istudju ta' 15-il sena bbażat fuq ir-registru tal-effetti fit-tul u kif jiksbu aktar taġġir.
- **Il-kard ta' twissija tal-pazjent** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
  - Din il-kard qiegħda biex tinforma lill-HCPs li l-pazjent irċieva infużjoni ta' Casgevy.
  - Il-pazjent għandu juri l-Kard tal-Pazjent lil tabib jew infermier kull meta jkollhom appuntament mediku.
  - Il-pazjent għandu jagħmel it-testijiet tad-demem kif ordnat mit-tabib.
  - Il-pazjent għandu jfittex parir mediku għal kwalunkwe sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelluli tal-plejtlits jew ta' ċelluli bojod tad-demem: uġiġħ ta' ras sever, tbenġil anormali, ħruġ ta' demm fit-tul, jew ħruġ ta' demm mingħajr korrimment (bħal ħruġ ta' demm mill-immieher, ħruġ ta' demm mill-ħanek, demm fl-awrina, fl-ippurgar, jew fir-rimettar, jew sogħla bid-demem), deni, tkexkix ta' bard, jew infezzjonijiet.
  - Fit-teorija l-kanċers tad-demem huma riskju. Il-pazjent għandu jfittex parir mediku għal kwalunkwe sinjal ta' għeja, deni mingħajr spjegazzjoni, għaraq bil-lejl, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, infezzjonijiet frekwenti, qtugħ ta' nifs, jew nefha tal-glandoli limfatiċi.

- **Il-gwida għall-pazjenti/persuni li jiehdu hsieb il-pazjent** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

Il-gwida tispjega l-importanza li wieħed jifhem sew il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'Casevy u li hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti fit-tul.

Għalhekk, qabel ma tittiehed deċiżjoni dwar il-bidu tat-terapija, it-tabib se jiddiskuti mal-pazjent/mal-persuna li tiehu hsieb il-pazjent dan li ġej:

- Kif ir-riskju identifikat u importanti ta' dewmien fl-engraftment tal-plejtlits u riskju importanti potenzjali ta' insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofil jistgħu jiġu rikonoxxuti u mnaqqsa, inkluż il-htieġa għal monitoraġġ tal-plejtlits u n-newtrofili regolarment b'testijiet tad-demmm sakemm jerġgħu lura għal livell sigur.
- Spjega li hemm riskju teoretiku ta' onkoġenesi relatata mal-editjar tal-ġeni u l-bżonn għal monitoraġġ kull sena.
- Spjega li, fil-każ ta' insuffiċjenza tal-engraftment tan-newtrofili wara t-trattament b'Casevy, ċelluli ta' salvataġġ mhux modifikati se jiġu njetati u l-pazjent mhux se jikseb benefiċċju minn Casevy filwaqt li xorta jkunu esposti għar-riskji possibbli fit-tul.
- Avża lill-pazjent biex ifittex parir mediku għal kwalunkwe sinjal ta' plejtlits baxxi: uġiġh ta' ras severa, tbenġil anormali, ħruġ ta' demm fit-tul, jew ħruġ ta' demm mingħajr korrimment (bħal ħruġ ta' demm mill-imnieher, ħruġ ta' demm mill-ħanek, demm fl-awrina, fl-ippurgar, jew fir-rimettar, jew sogħla bid-demmm).
- Avża lill-pazjent biex ifittex parir mediku għal kwalunkwe sinjal ta' livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm: deni, tkexkix ta' bard, jew infezzjonijiet.
- Minhabba li l-kanċers tad-demmm huma riskju teoretiku, avża lill-pazjent biex ifittex parir mediku għal kwalunkwe sinjal ta' kanċers tad-demmm bħal għeja, deni mingħajr spjegazzjoni, għaraq bil-lejl, telf ta' piż mingħajr spjegazzjoni, infezzjonijiet frekwenti, qtuġh ta' nifs, jew nefha fil-glandoli limfatiċi.
- Il-pazjent se jirċievi Kard tal-Pazjent li għandha tintwera lil kwalunkwe tabib jew infermier għal kwalunkwe appuntament mediku.
- Avża lill-pazjent li hemm informazzjoni limitata dwar l-effetti fit-tul ta' Casevy u dwar l-importanza tal-parteciċipazzjoni fl-istudju bbażat fuq ir-registru għal sorveljanza fit-tul ta' 15-il sena.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) u bil-marda severa taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju abbażi ta' data minn registru, skont protokoll maqbul.	31 ta' Diċembru 2043



**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali mill-istudju 111, studju ta' fażi 1/2/3 li jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' doża waħda ta' exagamglogene autotemcel f'individwi b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni.	31 ta' Awwissu 2026
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali mill-istudju 121, studju ta' fażi 1/2/3 biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' doża waħda ta' exagamglogene autotemcel f'individwi b'SCD severa.	31 ta' Awwissu 2026
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali mill-istudju 151, studju ta' fażi 3 biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' doża waħda ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti pedjatriċi b'SCD severa li għandhom bejn sentejn sa 11-il sena.	31 ta' Diċembru 2027
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) u bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati interim mill-istudju 161, studju ta' fażi 3b biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża waħda ta' exagamglogene autotemcel f'individwi b'TDT jew SCD severa.	31 ta' Diċembru 2027
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali mill-istudju 171, studju ta' fażi 3 biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' doża waħda ta' exagamglogene autotemcel f'individwi b'SCD severa, b'genotip $\beta^S/\beta^C$ .	30 ta' Ġunju 2032
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) u bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati interim ta' studju abbażi ta' <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll maqbul	Rapport interim: 31 ta' Diċembru 2027  Rapporti ta' progress: b'tiġdid kull sena
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' exagamglogene autotemcel f'pazjenti b' $\beta$ -talassemija dipendenti fuq it-trasfużjoni (TDT) u bil-marda severa taċ-ċellula tad-demem sura ta' mingel (SCD) li għandhom 12-il sena u aktar, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati interim minn studju 131, prova fit-tul, ta' segwitu u open-label li tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' exagamglogene autotemcel għal 15-il sena f'individwi b'TDT u	Rapporti interim: 31 ta' Awwissu 2026 u 31 ta' Awwissu 2029

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
SCD severa li rċevew it-trattament b'exagamglogene autotemcel fi provi kliniċi preċedenti.	

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Casgev 4 –  $13 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni exagamlogene autotemcel (ċelluli CD34<sup>+</sup>)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Ċelluli CD34<sup>+</sup> tal-bniedem awtologi editjati fir-regjun ta' tsihih speċifiku għall-eritrojde tal-gene *BCL11A*. Kull kunjett fih  $4 - 13 \times 10^6$  ċelluli/mL.  
Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

CryoStor CS5 (fih dimethyl sulfoxide u dextran 40). Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Dispersjoni għall-infużjoni

1.5 mL sa 20 mL għal kull kunjett

Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott għan-numru ta' kunjetti u ċelluli CD34<sup>+</sup> għal kull kunjett għal dan il-pazjent.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu gol-vina biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Għal użu awtologu biss.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen il-kunjetti fil-kartuna f' temperatura ta'  $\leq -135$  °C sakemm ikunu lesti biex jinhallu mis-silġ u jinghataw. Tiffriżahx mill-ġdid.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demmm tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/23/1787/001

**13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

ID tal-Pazjent:  
Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
COI ID:  
Lott  
DIN 1:  
DIN 2:  
DIN 3:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Casgevy 4 –  $13 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni  
exagamglogene autotemcel (ċelluli CD34<sup>+</sup>)  
Għal użu ġol-vina biss.

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

ID tal-Pazjent:  
Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
COI ID:  
Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1.5 mL sa 20 mL għal kull kunjett  
Ara l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott għan-numru ta' kunjetti u ċelluli CD34<sup>+</sup> għal kull kunjett għal dan il-pazjent.

**6. OHRAJN**

Għal użu awtologu biss.



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI TAL-LOTT (LIS, LOT INFORMATION SHEET) INKLUŻ MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Casgev 4 –  $13 \times 10^6$  ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni exagamglogene autotemcel (ċelluli CD34<sup>+</sup>)

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Ċelluli CD34<sup>+</sup> tal-bniedem awtologi editjati fir-regjun ta' tishih speċifiku għall-eritrojde tal-ġene *BCL11A*. Kull kunjett fih  $4 - 13 \times 10^6$  ċelluli/mL. Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

**3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW L-UNITÀ, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Informazzjoni dwar Lott(ijiet) fornut(i):

Numru tal-Lott	COI	SEC	DIN (Elenka l-kollezzjonijiet kollha)	Numru ta' Kunjetti	Volum Totali (mL)	Koncentrazzjoni: ( $\times 10^6$ ċelluli/mL)	Ċelluli CD34 <sup>+</sup> Totali ( $\times 10^6$ )

	Numru ta' Kunjetti għad-Doża	Doża ( $\times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> ċelluli/Kg)
<b>Totali</b>		

**Tikketta(i) tas-siringa inklużi f'dan il-pakkett:** [Tikketta tas-siringa waħda stampata għal kull kunjett.]

ID tal-Pazjent: Isem: Kunjom: Data tat-twelid tal-Pazjent: COI ID: Lott
--

**4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu. Għal użu ġol-vina biss.

**5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Żomm dan id-dokument u ara li jkun disponibbli meta tipprepara għall-għoti ta' Casgevy.  
Għal użu awtologu biss.

**6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen il-kunjetti fil-kartuna f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C sakemm ikunu lesti biex jinhallu mis-silġ u jingħataw. Meta d-doża tikkonsisti f'kunjetti multipli, holl mis-silġ u aġhti kunjett wiehed biss kull darba. Ladarba jinhall mis-silġ terġax tiffriża.

**7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GĦAL-LOTT**

JIS

**8. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull medicina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

**9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT**

SEC:  
ID tal-Pazjent:  
Isem:  
Kunjom:  
Data tat-twelid tal-Pazjent:  
COI ID:  
DIN:

**10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/23/1787/001

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent jew persuna li tiehu hsieb il-pazjent

### Casgevy 4 - $13 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni exagamglogene autotemcel (ċelluli CD34<sup>+</sup>)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Casgevy u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Casgevy
3. Kif jingħatalek Casgevy
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Casgevy
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Casgevy u għal xiex jintuża

##### X'inhu Casgevy

Casgevy huwa prodott għat-terapija tal-ġeni li fih is-sustanza attiva exagamglogene autotemcel.

Casgevy huwa magħmul speċifikament għalik bl-użu taċ-ċelluli staminali tad-demmm tiegħek stess. Iċ-ċelluli staminali tad-demmm jistgħu jinbidlu f'ċelluli tad-demmm oħra inklużi ċelluli homor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm, u plejtlits tad-demmm. Dawn iċ-ċelluli jingabru mid-demmm tiegħek, imbagħad jiġu modifikati ġenetikament u jingħatawlek lura bħala trapjant fi sptar.

##### Għal xiex jintuża Casgevy

Casgevy jintuża biex jitratta:

- **Nies li għandhom 12-il sena u aktar b'beta-talassemya** li jehtiegu trasfużjonijiet tad-demmm regolari ( $\beta$ -talassemya dipendenti fuq it-trasfużjoni, TDT). Nies b'TDT ma jipproduċux biżżejjed emoglobina, proteina fid-demmm li ġgħorr l-ossigenu mal-ġisem kollu, minhabba difett fil-ġene. Dan jikkawża anemija, u jkun mehtieġa trasfużjonijiet tad-demmm regolari.
- **Nies li għandhom 12-il sena u aktar bil-marda taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel (Sickle Cell Disease - SCD)** li jkollhom kriżijiet frekwenti ta' wġiġħ (imsejha kriżijiet vażooklussivi jew VOCs [*veno-occlusive crises*]). Pazjenti b'SCD għandhom forma differenti ta' emoglobina (emoglobina taċ-ċellula tad-demmm forma ta' mingel jew HbS) minn nies oħra minhabba difett fil-ġene. HbS twassal għal ċelluli homor tad-demmm anormali b'forma ta' mingel li jehlu flimkien u ma jkunux jistgħu jgħaddu faċilment mill-vini tad-demmm. Dan jista' jwassal għall-imblukkar tal-vini tad-demmm, li jikkawża VOCs.

##### Kif jahdem Casgevy

Casgevy jahdem billi jżid il-produzzjoni ta' tip speċjali ta' emoglobina msejha Emoglobina F (emoglobina tal-fetu, *foetal haemoglobin* jew HbF). Li jkollok aktar HbF itejjeb il-produzzjoni u l-funzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm. Minhabba dan, nies b'TDT jistgħu ma jkollhomx bżonn ta' trasfużjonijiet tad-demmm u nies b'marda taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel jistgħu ma jesperjenzawx VOCs.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Casgevy

### M'ghandekx tinghata Casgevy:

- **jekk inti allergiku ghal exagamlogene autotemcel** jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- **jekk inti allergiku ghal kwalunkwe sustanza** fil-medicini li ser tinghata biex jippreparawk ghat-trattament b'Casgevy (ara sezzjoni 3).

**Ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk kwalunkwe wahda minn dawn tapplika ghalik jew jekk ghandek xi dubju. It-trattament mhux se jinghatalek jekk inti allergiku ghal kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel tinghata Casgevy.

### Qabel it-trattament b'Casgevy:

- Inti ser tinghata **zewg tipi ohra ta' medicini** qabel ma tinghata Casgevy. Ghal aktar taghrif dwar dawn il-medicini, ara sezzjoni 3.
  - **Medicina/medicini ta' mobilizzazzjoni** ghat-tmexxija taç-çelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tieghek fil-fluss tad-demmm biex ikunu jistghu jingabru biex jaghmlu Casgevy. Dan il-pass se jiehu 2-6 ijiem.
  - **Medicina ta' kondizzjonament** se tinghatalek ftit qabel ma tinghata Casgevy. Dan johloq l-ispezju fil-mudullun ghal çelloli godda tad-demmm biex jikbru wara t-trattament b'Casgevy.
- It-tabib se jiddiskuti **l-impatt possibbli tal-medicina ta' kondizzjonament fuq il-fertilità**. Ara hawn taht ghal "*Fertilità fl-irġiel u fin-nisa*".
- F'persuni b'SCD, tista' tkun aktar diffiçli biex tmexxi ç-çelluli staminali tad-demmm mill-mudullun u ghalhekk biex tigborhom, meta mqabbla ma' persuna b'TDT. Ghalhekk jaf ikunu mehtieġa aktar mobilizzazzjonijiet u gabriet f'persuni b'SCD milli f'persuni b'TDT.

### Wara t-trattament b'Casgevy:

- Ghal xi zmien se jkollok inqas çelluli tad-demmm, sakemm Casgevy iżomm fil-mudullun tieghek. Dan jinkludi
  - Livelli baxxi ta' plejtlits (çelluli li jghinu lid-demmm biex jagħqad). Livelli baxxi ta' plejtlits jistghu jikkawżaw hrug ta' demm.  
**Ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk ghandek xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' livelli baxxi ta' çelluli tal-plejtlits: uġigh ta' ras severa, tbenġil mhux normali, hrug ta' demm fit-tul, jew hrug ta' demm minghajr korriment bhal hrug ta' demm mill-immieher, hrug ta' demm mill-hanek, demm fl-awrina, fl-ippurgar, jew fir-rimettar, jew soghla bid-demmm.
  - Livelli baxxi ta' newtrofili (tip ta' çellula bajda tad-demmm li normalment tippreveni l-infezzjonijiet). Livelli baxxi ta' newtrofili jistghu jzidu r-riskju tal-infezzjonijiet.  
**Ghid lit-tabib tieghek minnufih** jekk ghandek xi wiehed minn dawn is-sinjali ta' livelli baxxi ta' çelluli bojod tad-demmm: deni, tkexkix ta' bard, jew sinjali ohra ta' infezzjonijiet bhal uġigh fil-gerżuma, soghla jew qtugh ta' nies, uġigh jew hruq meta tghaddi l-awrina jew li tghaddi l-awrina ta' spiss, jew dijarea.
- It-tabib tieghek se jimmonitorja l-livelli taç-çelluli tad-demmm u jagħtik trattament kif mehtieġ. It-tabib se jghidlek meta l-plejtlits u n-newtrofili tieghek jergghu lura ghal livelli siguri.
- It-tabib se jimmonitorja l-livelli taç-çelluli tad-demmm u s-saħħa ġenerali tieghek biex jghin lir-riçerkaturi jifhmu l-effetti fit-tul ta' Casgevy.
- F'xi pazjenti, il-livelli tal-emoglobina jistghu jkunu aktar baxxi minn dak li normalment ikun mistenni għall-età jew is-sess tagħhom.

- Wara t-trattament b'Casgevy, hemm riskju teoretiku ta' kankri tad-demmm (mijelodisplasja, lewkimja, jew limfoma), għalkemm dan ma deherx fi studji b'Casgevy. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-inqas darba f' sena għal 15-il sena għal kwalunkwe sinjal ta' kankri tad-demmm.
- Sustanzi ta' Casgevy imsejha dimethyl sulfoxide (DMSO), dextran 40 u Cas9 jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi serji. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' reazzjoni allergika kemm waqt kif ukoll wara t-trattament b'Casgevy. Ara wkoll sezzjoni 2 “Casgevy fih sodium u dimethyl sulfoxide (DMSO).”
- Casgevy huwa ttestjat għall-preżenza ta' mikrobi infettivi, iżda jibqa' riskju żgħir ta' infezzjoni. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet u jipprovi trattament kif meħtieġ.
- Wara t-trattament b'Casgevy, **m'għandekx tagħti** demm, organi, tessuti, jew ċelluli.

Casgevy huwa magħmul miċ-ċelluli tiegħek stess u jingħata lilek biss. L-informazzjoni dwar prodotti mediċinali bbażati fuq iċ-ċelluli trid tinżamm għal 30 sena fl-isptar fejn tirċievi t-trattament. L-informazzjoni li jzommu se tinkludi ismek, l-isem tal-prodott u n-numru(i) tal-lott ta' Casgevy li rċevejt.

#### Jekk it-trattament b'Casgevy ma jistax jitlesta jew ma jaħdimx

Jekk Casgevy ma jistax jingħata wara l-mediċina ta' kondizzjonament, jew jekk iċ-ċelluli staminali tad-demmm modifikati ma jzommux fil-ġisem, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik injezzjoni fil-vina li jkun fiha iċ-ċelluli ta' salvataġġ tiegħek (ċelluli staminali tad-demmm oriġinali u mhux ittrattati tiegħek stess) li jinġabru u jinħażnu qabel ma jibda t-trattament (ara sezzjoni 3). Jekk tingħata ċelluli ta' salvataġġ, ma jkollok l-ebda benefiċċju tat-trattament u xorta jkollok bżonn trattament jew għal TDT jew għal SCD.

#### **Tfal taħt it-12-il sena**

Casgevy m'għandux jingħata lil tfal taħt it-12-il sena. Għadu mhux magħruf jekk Casgevy huwiex sigur u effettiv f'dawn it-tfal.

#### **Mediċini oħra u Casgevy**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

**Tihux mediċini li jnehhu l-hadid minn ġismek** (aġenti kelatiċi bħal dexteroxamine, deferiprone u/jew deferasirox) għal mill-inqas 7 ijiem qabel ma tingħata l-mediċina ta' kondizzjonament. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk u meta tista' tibda tiehu dawn il-mediċini wara t-trattament b'Casgevy.

**Tihux mediċini oħra għall-marda taċ-ċellula tad-demmm sura ta' mingel** (bħal hydroxyurea/hydroxycarbamide, crizanlizumab jew voxelotor) għal mill-inqas 8 ijiem qabel ma tingħata l-mediċini ta' mobilizzazzjoni u kondizzjonament. It-tabib tiegħek se jagħtik parir jekk u meta tista' tibda tiehu dawn il-mediċini wara t-trattament b'Casgevy.

**Vaċċini msejha “vaċċini hajjin”** ma jridux jingħataw għal 6 ġimgħat qabel il-mediċina ta' kondizzjonament li tintuża għall-preparazzjoni tat-trattament b'Casgevy, u lanqas wara t-trattament waqt li s-sistema immunitarja tiegħek (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) tkun qed tirkupra. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tiehu xi **tilqim**.

#### **Tqala**

**Dan it-trattament m'għandux jingħata waqt it-tqala** minhabba l-effetti possibbli tal-mediċina ta' kondizzjonament. L-effetti ta' Casgevy f'nisa tqal mhumiex magħrufa. Kellem lit-tabib tiegħek dwar it-tqala wara li tirċievi Casgevy.

Jekk inti tqala jew taħseb li tista' tkun tqala wara t-trattament b'Casgevy, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, **se tinghata test tat-tqala** qabel tibda l-mediċina ta' mobilizzazzjoni u kondizzjonament biex tkun ċerta li m'intix tqila.

- **Kontraċezzjoni għall-irġiel u għan-nisa**

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, jew raġel li kapaċi jkollu t-tfal, **għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni** mill-bidu tat-trattament tal-mobilizzazzjoni u **għal mill-inqas 6 xhur** wara li tirċievi Casgevy. Kellem lit-tabib tiegħek dwar liema metodi ta' kontraċezzjoni huma adattati.

- **Treddigh**

**It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt il-kondizzjonament** minhabba l-effetti possibbli tal-mediċina ta' kondizzjonament. Mhux magħruf jekk is-sustanzi ta' Casgevy jistgħux jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek kontra r-riskji potenzjali tat-trattament.

- **Fertilità fl-irġiel u fin-nisa**

Jista' ma jkunx possibbli għalik li toħroġ tqila jew li ssir missier wara li tkun haadt il-mediċina tal-kondizzjonament. **Għandek tiddiskuti l-għażliet tiegħek mat-tabib tiegħek qabel it-trattament.** Dawn jistgħu jinkludu l-ħażna ta' materjal riproduttiv (pereżempju, bajd, sperma) biex jintuża aktar 'il quddiem.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Il-mediċina ta' mobilizzazzjoni u kondizzjonament użati qabel it-trattament b'Casgevy jistgħu jikkawżaw sturdament u gheja. Jekk thossok sturdut, għajjen jew ma tiflahx, issuqx, tużax magni jew tiehux sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li tkun attent.

### **Casgevy fih sodium u dimethyl sulfoxide (DMSO)**

Din il-mediċina fiha madwar 5.3-70 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) għal kull kunjett. Dan hu ekwivalenti għal 0.3-4% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. In-numru totali ta' kunjetti li jinkludu doża jvarja għal kull pazjent.

Din il-mediċina fiha madwar 50 mg ta' DMSO għal kull mL. Ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet".

## **3. Kif isir u jinghata Casgevy**

Casgevy jinghata darba biss.

Casgevy jista' jinghata biss f'ċentru ta' trattament awtorizzat (spatar speċjalizzat) minn tobbja b'esperjenza fi trapjanti ta' ċelluli staminali, u fi trattament ta' pazjenti b'disturbi tad-demmm bħal TDT u SCD.

**PASS 1:** Qabel it-trattament b'Casgevy, tabib se jagħtik **mediċina ta' mobilizzazzjoni**. Din il-mediċina tmexxi ċ-ċelluli staminali tad-demmm mill-mudullun tiegħek għal ġol-fluss tad-demmm. Iċ-ċelluli imbagħad jingabru f'magna li tissepura ċ-ċelluli differenti tad-demmm (din tissejjah *aferesi*). Il-pass kollu jista' jsehħ aktar minn darba. Kull pass ta' ġbir jiehu madwar ġimgħa.

**"Ċelluli ta' salvataġġ"** jingabru u jinħażnu wkoll fl-isptar. Dawn huma ċ-ċelluli staminali tad-demmm eżistenti tiegħek u jinżammu mhux ittrattati f'każ li jkun hemm problema fil-proċess ta' trattament. Ara hawn fuq fis-sezzjoni 2, "*Jekk it-trattament b'Casgevy ma jistax jitlesta jew ma jahdimx*".

**PASS 2:** Iċ-ċelluli staminali tad-demmm tiegħek se jintbagħtu fis-sit ta' manifattura fejn **jintużaw biex isir Casgevy**. Jista' jiehu sa 6 xhur minn meta ċ-ċelluli tiegħek jingabru biex Casgevy jiġi mmanifatturat u ttestjat qabel ma jintbagħat lura lit-tabib tiegħek.

**PASS 3:** Ftit qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali tiegħek, it-tabib se jagħtik **medicina ta' kondizzjonament** fl-isptar. Dan il-pass jieħu madwar jumejn sa 6 ijiem u se jippreparak għat-trattament billi jneħhi ċ-ċelluli mill-mudullun, sabiex ikunu jistgħu jiġu sostitwiti biċ-ċelluli modifikati f'Casgevy. Wara li tingħata din il-medicina, in-numru ta' ċelluli tad-demmi tiegħek se jinżel għal livelli baxxi hafna (ara sezzjoni 4). Inti se tibqa' l-isptar minn dan il-punt sa wara l-infużjoni ta' Casgevy.

**PASS 4:** Kunjett wiehed jew aktar ta' Casgevy se jingħataw bħala injezzjoni fil-vina permezz ta' kateter venuż ċentrali. Kateters venuzi ċentrali huma tubi rqaq u flessibbli li jiddaħħlu minn tabib ġo vina kbira għall-aċċess fil-fluss tad-demmi tiegħek. Ir-riskji tal-kateters jinkludu infezzjonijiet u l-formazzjoni ta' emboli tad-demmi. It-tabib u l-infermiera se jimmonitorjawk għal kwalunkwe kumplikazzjoni tal-kateter venuż ċentrali. Dan jista' jieħu ftit sigħat sakemm jingħataw l-injezzjonijiet kollha. Wara li tingħata Casgevy, inti se tibqa' l-isptar sabiex it-tim tal-kura tas-saħħa tiegħek ikun jista' jimmonitorja mill-qrib l-irkupru tiegħek. Dan jista' jieħu madwar xahrejn, iżda ż-żminijiet jistgħu jvarjaw. Tabib se jiddeċiedi meta tista' tmur id-dar.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar effetti sekondarji possibbli.

Xi effetti sekondarji huma marbuta mal-medicina ta' mobilizzazzjoni u l-medicina ta' kondizzjonament. Għandek taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal dawn il-medicieni.

L-effetti sekondarji t'hawn taħt jistgħu jseħħu fl-ewwel ftit jiem jew ġimgħat wara t-trattament iżda jistgħu jiżviluppaw ukoll hafna aktar tard.

- Uġiġh fil-parti ta' fuq taż-żaqq fuq il-lemin taħt il-kustilji, sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda, zieda rapida fil-piż, nefha tad-dirġajn, ir-riġlejn u ż-żaqq, u problemi biex tieħu n-nifs.  
**Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni serja tal-fwied** imsejha marda veno-okklussiva.
- Uġiġh ta' ras severa, tbenġil mhux normali, ħruġ ta' demmi fit-tul, jew ħruġ ta' demmi mingħajr korriment bhal ħruġ ta' demmi mill-imnieher, ħruġ ta' demmi mill-ħanek, demmi fl-awrina, fl-ippurgar, jew fir-rimettar, jew sogħla bid-demmi.  
**Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tromboċitopenija, livelli baxxi taċ-ċelluli tal-plejtlits**, li tista' tnaqqas l-abbiltà tad-demmi biex jagħqad u tista' twassal għal ħruġ ta' demmi.
- Deni, tkexkix ta' bard jew infezzjonijiet.  
**Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' newtrogenija, livelli baxxi taċ-ċelluli bojod tad-demmi** imsejha newtrofili li jiġġieldu l-infezzjonijiet.

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq.

#### **Effetti sekondarji oħra li jseħħu mal-medicina ta' mobilizzazzjoni u l-ġbir taċ-ċelluli**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- thossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- uġiġh ta' ras
- uġiġh fiż-żaqq
- uġiġh fl-ġhadam jew fil-muskoli

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- kundizzjoni tal-pulmun b'sintomi ta' uġiġh fis-sider f'daqqa, deni, diffikultà biex tieħu n-nifs, u sinjali ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun fuq x-ray tas-sider li sseħħ fil-marda taċ-ċellula tad-demmi sura ta' mingel (sindrome akuta tas-sider)



- kriżi taċ-ċelluli tad-demm sura ta' mingel bl-uġiġh (anemija li tirriżulta minn ċelluli tad-demm sura ta' mingel bi kriżi)
- deni
- livelli għoljin ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkociti)
- dijarea
- uġiġh fil-halq u fil-gerżuma
- nuqqas ta' sensazzjoni fil-halq
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh ġenerali
- thossok għajjen
- livelli baxxi ta' potassium fid-demm (ipokalemija)
- livelli baxxi ta' magnesium fid-demm (ipomanjeżemija)
- livelli għoljin ta' phosphate fid-demm (iperfosfatemija)

### **Effetti sekondarji ohra li jseħhu mal-medicina ta' kondizzjonament**

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- deni matul perjodu ta' għadd baxx ta' newtrofili (tip ta' ċellula bajda tad-demm) (newtopenija febrili)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- livelli baxxi ta' limfociti, tip ta' ċellula bajda tad-demm (limfopenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkopenija)
- livelli baxxi ta' potassium fid-demm (ipokalemija)
- livelli għoljin ta' phosphate fid-demm (iperfosfatemija)
- livelli baxxi ta' magnesium fid-demm (ipomanjeżemija)
- livelli baxxi ta' phosphate fid-demm (ipofosfatemija)
- żamma ta' fluwidu
- uġiġh ta' ras
- deni
- thossok għajjen
- ħruġ ta' demm mill-immieher
- thossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- uġiġh fiż-żaqq
- infjammazzjoni tar-rita tal-istonku
- stitikezza
- dijarea
- uġiġh fil-halq u fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-membrani mukużi, bħall-ħanek (mukożite)
- tnaqqis fl-aptit
- telf ta' piż
- uġiġh fl-ghadam jew fil-muskoli
- ġilda xotta
- ġilda qed titqaxxar
- bidla fil-kulur tal-ġilda jew tad-dwiefer
- tikek żgħar tad-demm taħt il-ġilda
- raxx
- telf ta' xagħar (alopecja)
- livelli għoljin ta' bilirubin fid-demm, prodott derivat taċ-ċelluli ħomor tad-demm, li jista' jikkawża sfuriġa tal-ġilda u tal-ghajnejn (iperbilirubinemija)
- żieda fil-livelli ta' enzima tal-fwied fid-demm (alanine aminotransferase)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- sett ta' sintomi bħal dawk tal-pnewmonja, bħal deni, tkexkix ta' bard, sogħla, u problemi bin-nifs, li jschħu mingħajr ebda sinjal ta' infezzjoni fil-pulmun (sindrome ta' pnewmonja idjopatika)
- in-nuqqas ta' kapaċità tal-pulmun biex iżid l-ossigħu fid-demmm tiegħek (indeboliment respiratorju)
- diffikultà biex tieħu nifs
  - infezzjoni fid-demmm (sepsis)
  - infezzjoni fid-demmm ikkawżata mill-batterju Klebsiella (Klebsiella sepsis)
  - infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja)
  - infezzjoni tal-ħalq ikkawżata minn fungu (kandidjażi orali)
  - infezzjoni tal-follikuli tax-xagħar (follikulite)
  - żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb (takikardija)
  - żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fid-demmm (aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase)
- pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni)
- livelli baxxi ta' ossigħu fid-demmm
- fwied imkabbar
- milsa mkabbra
- ħsara fin-nervituri fid-dirgħajn u/jew fir-rigħlejn li tikkawża uġiġħ jew nuqqas ta' sensazzjoni, ħruq u tneħħim (newropatija periferali)
- problemi bin-nervituri li jikkawżaw uġiġħ jew nuqqas ta' sensazzjoni, sensazzjoni ta' ħruq u ta' tneħħim (newropatija sensorjali periferali)
- uġiġħ fin-nervituri
- problemi bis-sens tat-togħma
- vista mċajpra
- għajnejn xotti
- fwawar
- sogħla
- indigestjoni
- mard fejn l-aċidu tal-istonku jitla' 'l fuq mill-istonku għal ġol-esofagu jew il-pajp tal-ikel (mard ta' rifluss gastroesofagali)
- ħruġ ta' demmm mill-ħanek (ħruġ ta' demmm ġingivali)
- uġiġħ fil-gerżuma
- diffikultà biex tibra'
- infjammazzjoni fil-musrana l-kbira, li tikkawża wġiġħ u dijarea (kolite)
- infjammazzjoni tal-pajp tal-ikel (esofaġite)
- demmm fir-rimettar
- ħruġ ta' demmm fir-rektum
- infjammazzjoni tal-istonku u tal-imsaren
- ulċeri fil-ħalq
- uġiġħ ġenerali
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina
- demmm fl-awrina
- nuqqas ta' mestrwazzjoni
- ħruġ ta' demmm bejn il-periods tal-mestrwazzjoni
- ħruġ ta' demmm bejn il-periods mestrwali
- mestrwazzjoni irregolari
- menopawża bikrija
- uġiġħ fil-vulva u fil-vaġina
- żieda fil-piż
- tbeṅġil
- ħakk
- ħmura tal-ġilda

- qatgħat jew brix fil-ġilda
- livelli baxxi ta' kull tipi ta' ċelluli tad-demem (panċitopenija)
- livelli baxxi ta' retikulociti, tip ta' ċellula ħamra tad-demem immatura (retikulocitopenija)
- ħruġ ta' demem f'parti tal-moħħ involuta fil-bilanċ u l-koordinazzjoni (emorraġija ċerebellari)
- akkumulazzjoni ta' fluwidu mhux normali li tinsab madwar il-moħħ u s-sinla tad-dahar (idroċefalu)
- livelli baxxi ta' albumin, proteina tad-demem (ipoalbuminemija)
- livelli baxxi ta' calcium fid-demem (ipokalċemija)
- uġiġħ fil-ġogi
- żmien itwal biex id-demem tiegħek jagħqad
- livell oġħla ta' indikatur ta' infjammazzjoni (proteina reattiva C)
- żmien itwal biex iċ-ċelloli tat-trapjant jibdeu jikbru u jipproduċu ċelloli tad-demem normali (dewmien fl-engraftment)

### **Effetti sekondarji oħra li jseħħu b'Casgevy**

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- disturb fis-sistema immunitarja (limfoistoċitozi emofagoċitika) fejn tipi ta' ċelluli bojod tad-demem (istoċiti u limfoċiti) jakkumulaw fl-organi, fejn jikkawżaw infjammazzjoni żejda u qerda tat-tessuti. Is-sintomi jistgħu jinkludu deni li ma jseħħ minhabba infezzjoni u li ma jirrispondix għall-antibijotiċi, fwied u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, problemi bin-nifs, titbenġel malajr, pressjoni tad-demem baxxa, anormalitajiet fil-kliewi, u problemi fil-qalb
- diffikultà biex tieħu n-nifs, li tista' teħtieġ ossiġnu biex jgħinek tieħu n-nifs, xi kultant b'uġiġħ fis-sider, deni, tkexkix ta' bard jew soġħla (sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta)
- sett ta' sintomi bħal dawk tal-pnewmonja, bħal deni, tkexkix ta' bard, soġħla, u problemi bin-nifs, li jseħħu mingħajr ebda sinjal ta' infezzjoni fil-pulmun (sindrome ta' pnewmonja idjopatika)
- żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb (takikardija)
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija)
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demem (lewkopenija)
- livelli baxxi ta' calcium fid-demem (ipokalċemija)
- uġiġħ ta' ras
- sensazzjonijiet bħal nuqqas ta' sensazzjoni, tneimm, tingiż (parasteżija)
- ħruġ ta' demem mill-immieher
- raxx
- tikek żgħar tad-demem taħt il-ġilda
- deni
- tkexkix ta' bard
- żmien itwal biex iċ-ċelloli tat-trapjant jibdeu jikbru u jipproduċu ċelloli tad-demem normali (dewmien fl-engraftment)
- avvenimenti bħal tkexkix ta' bard u żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb fil-ħin li tingħata Casgevy (reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni)

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jiggravaw.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif tahzen Casgevy**

It-tagħrif li jmiss huwa intenzjonat għat-tobba u l-infermiera biss.

Billi din il-medicina se tingħata minn tabib jew infermier kwalifikat, dawn huma responsabbli għall-ħażna kif suppost tal-medicina qabel u waqt l-użu tagħha, kif ukoll għar-rimi tagħha kif suppost.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull kunjett.

Ahžen fi friża, fi jew taht temperatura ta' -135 °C sa sentejn. Żomm il-kunjett(i) fil-kartuna sakemm ikun lest biex jinħall mis-silġ. Holl mis-silġ kunjett wiehed biss kull darba. Thollx mis-silġ sakemm ma tkunx lest għall-infuzjoni. Tergax tiffriża wara li jinħall mis-silġ. Ladarba jinħall mis-silġ, aħžen f' temperatura tal-kamra (20 °C - 25 °C) u injetta fi żmien 20 siegħa.

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Medicina mhux użata għandha tintrema skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Casgevy**

- Is-sustanza attiva hi exagamglogene autotemcel. Kull mL ta' Casgevy fih  $4-13 \times 10^6$  ċelluli CD34<sup>+</sup> (ċelluli staminali tad-demem).

- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma soluzzjoni użata biex tippreserva ċelluli ffriżati, li fiha sodium, dimethyl sulfoxide (DMSO) u dextran 40. Ara sezzjoni 2. "X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Casgevy".

### **Kif jidher Casgevy u l-kontenut tal-pakkett**

Casgevy huwa dispersjoni semi-trasparenti għall-infuzjoni. Casgevy huwa fornut f'kunjetti li fihom 1.5 mL sa 20 mL. Kunjett wiehed jew aktar huma ppakkjati f'kartuna. Kartuna waħda jista' jkun fiha sa 9 kunjetti. In-numru ta' kunjetti huwa speċifiku għad-doża ta' kull pazjent. Id-doża tiegħek tista' tikkonsisti f'kunjetti u kartuni multipli.

Ismek u d-data tat-twelid tiegħek, kif ukoll informazzjoni kodifikata li tidentifikak bhala r-riċevitur maħsub huma stampati fuq kull kartuna u kunjett.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq  
Vertex Pharmaceuticals (l-Irlanda) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
L-Irlanda  
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Vertex Pharmaceuticals (I-Irlanda) Limited  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Ρηλ:  
+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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat “approvazzjoni kondizzjonali”. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

---

## Ghall-professjonisti tas-saħha biss

### It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:

#### Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Casgevy huwa maħsub biss għall-użu awtologu. Tihux kampjuni, tbiddilx, jew tirradjax il-prodott mediċinali. L-irradjazzjoni tista' twassal għal inattivazzjoni tal-prodott.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħha li jimmaniġġjaw Casgevy iridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu l-ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

#### Riċeviment u hażna ta' Casgevy

- Casgevy jintbagħat fiċ-ċentru tat-treatment f'kontenitur għat-trasport krijoġeniku.
- Ikkonferma l-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta(i) tal-prodott u l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS).
- Aħżen fi stat ta' fwar ta' nitroġenu likwidu f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C sakemm ikun lest biex jinħall mis-silġ u jingħata.

#### Preparazzjoni qabel l-ghoti

- Ikkordina l-ħin meta Casgevy jinħall mis-silġ u meta jingħata bhala infużjoni. Ikkonferma l-ħin tal-infużjoni minn qabel u aġġusta l-ħin ta' xhin se jibda jinħall mis-silġ biex Casgevy ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest, peress li Casgevy għandu jingħata fi żmien 20 minuta minn meta jibda jinħall il-kunjett mis-silġ. Holl mis-silġ u injetta kunjett wiehed biss kull darba.
- Qabel jinħall mis-silġ, ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni tal-pazjent fuq il-kunjett(i) ta' Casgevy. Thollx il-kunjetti ta' Casgevy mis-silġ jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent maħsub għall-infużjoni.
- Doża ta' Casgevy tista' tkun f'kunjett(i) wiehed jew aktar krijopreservat(i) speċifiku(ċi) għall-pazjent. Agħti kont tal-kunjetti kollha u kkonferma li kull kunjett ma qabizx id-data ta' skadenza billi tuża l-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS).
- Iġbor flimkien il-provvisti meħtieġa biex jinħall mis-silġ u iġbed il-prodott mill-kunjett(i). Bl-eċċezzjoni tal-banjumarija, dawn il-provvisti jintużaw darba biss. Iġbor flimkien biżżejjed provvisti għal kull kunjett li għandu jingħata:
  - Banjumarija
  - Swabs bl-alkohol
  - Adapter għall-kunjett (biex jippermetti estrazzjoni mingħajr labra)
  - Filtru tal-azzar li ma jissaddadx ta' 18-il mikron
  - Siringa luer-lock ta' 30 mL
  - Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (5 mL sa 10 mL meħtieġa għal kull kunjett)
  - Siringa luer-lock ta' 10 mL għas-soluzzjoni ta' tlaħħih ta' sodium chloride

#### Taħlil mis-silġ tal-kunjetti ta' Casgevy

- Meta d-doża tikkonsisti f'kunjetti multipli, holl mis-silġ u agħti kunjett wiehed biss kull darba. Waqt li kunjett qed jinħall mis-silġ, il-kunjetti li jifdal għandhom jibqgħu fil-ħażna krijoġenika/f'temperatura ta'  $\leq -135$  °C.

- Holl kull kunjett mis-silġ f' temperatura ta' 37 °C billi tuża banjumarija. Aghmel biċ-ċert li t-temperatura tal-banjumarija ma taqbiżx l-40 °C.
- Holl kull kunjett mis-silġ billi żżomm l-ghonq tal-kunjett, iddawru b' moviment hafif fid-direzzjoni kif idur l-arloġġ u kontra. Dan jista' jiehfu bejn 10 minuti sa 15-il minuta. Thallix il-kunjett wahdu sakemm qed jinħall mis-silġ.
- It-tahlil mis-silġ ikun lest meta l-kristalli tas-silġ ma jibqgħux viżibbli fil-kunjett.
- Nehhi l-kunjett mill-banjumarija immedjatament ladarba jinħall mis-silġ.
- Il-prodott mahlul mis-silġ għandu jidher bhala sospensjoni traslucida ta' ċelluli hielsa mill-frak minn materjal barrani.
- Injetta fi żmien 20 minuta mit-tahlil mis-silġ.
- Prodott medicinali mahlul mis-silġ m'għandux jiġi ffrizāt mill-ġdid.

## Ghoti ta' Casgevy

**Casgevy huwa għal użu awtologu biss.** L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kunjett(i) ta' Casgevy. Tinjetta Casgevy jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent maħsub għall-infużjoni.

**Doża ta' pazjent tista' tikkonsisti f' kunjetti multipli.** Il-kunjetti kollha għandhom jingħataw. Il-volum kollu ta' kull kunjett provdut irid jkun injettat. Jekk ikun ipprovdut aktar minn kunjett wiehed, **agħti kull kunjett b' mod komplet qabel ma tipproċedi biex tholl mis-silġ u tagħti b' infużjoni l-kunjett li jmiss.**

### 1. It-twahħil tal-adapter u tal-filtru tal-kunjett

- Nehhi t-tapp imqabbad mal-ghatu tal-kunjett; naddaf is-septum bi swab bl-alkohol.
- Nehhi l-ghatu minn fuq il-ponta tal-adapter.
- Bis-saba' l-kbir u l-werrej taż-żewġ idejn, imbotta l-adapter fis-septum tal-kunjett, billi tapplika pressjoni ugwali sakemm tismgħu jfaqqa darba.
- Iġbed 'il fuq fuq l-adapter sakemm thossu jissakkar.
- Wahħal il-filtru mal-adapter tal-kunjett.

### 2. Il-ġbid ta' Casgevy mill-kunjett

- Wahħal siringa vojta ta' 30 mL mal-filtru.
- Iġbed il-volum kollu tal-prodott mill-kunjett.
- Nehhi s-siringa mimlija bil-prodott mill-filtru u poġġiha fil-ġenb.
- Iġbed 5 – 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) fis-siringa vojta ta' 10 mL.
- Wahħal is-siringa mimlija bis-soluzzjoni ta' sodium chloride mal-filtru.
- Injetta s-soluzzjoni tas-sodium chloride u nehhi s-siringa vojta mill-filtru. Armi s-siringa vojta.
- Wahħal is-siringa mimlija bil-prodott mal-filtru.
- Iġbed il-kontenut tal-kunjett fis-siringa bil-prodott, imbagħad nehhi s-siringa mill-filtru.
- It-tikketta fakultattiva ta' identifikazzjoni tal-prodott/pazjent tista' titqaxxar mill-Iskeda ta' informazzjoni tal-lott (LIS) u titwahħal mas-siringa.

### 3. Ghoti ta' Casgevy permezz ta' kateter venuż ċentrali

- Casgevy għandu jingħata fi żmien 20 minuta minn meta l-prodott jinħall mis-silġ.
- Ikkonferma u vverifika minn żewġ persuni l-identifikazzjoni tal-pazjent hdejn is-sodda qabel l-infużjoni ta' kull kunjett(i).
- Casgevy jingħata bhala bolus ġol-vina.
- Il-volum totali ta' Casgevy mogħti fi żmien siegħa ma jridx jaqbeż 2.6 mL/kg.
- Tużax filtru inline meta tinjetta Casgevy.

- Wara l-ghoti ta' kull kunjett ta' Casgevy, laħlaħ il-linja primarja b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

Irrepeti l-passi elenkati hawn fuq għal kull kunjett li jifdal.

### **Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali**

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Casgevy għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

### **Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali**

Il-materjal kollu mhux użat u li kien f'kuntatt ma' Casgevy (skart solidu u likwidu) għandu jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.