

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Casgevy 4 -  $13 \times 10^6$  células/ml dispersão para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### 2.1 Descrição geral

Casgevy (exagamnglogene autotemcel) consiste numa população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34<sup>+</sup>, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (*haematopoietic stem and progenitor cells* - HSPCs) editadas *ex vivo* utilizando o sistema CRISPR/Cas9 na região potenciadora específica de eritroides do gene *BCL11A*.

### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada frasco para injetáveis específico do doente, de Casgevy, contém exagamnglogene autotemcel numa concentração dependente do lote de população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34<sup>+</sup>. O medicamento está acondicionado num ou mais frascos para injetáveis contendo globalmente uma dispersão para perfusão de  $4-13 \times 10^6$  células/ml de uma população enriquecida em células CD34<sup>+</sup> viáveis suspensas numa solução criopreservante.

Cada frasco para injetáveis contém 1,5 ml a 20 ml de dispersão para perfusão.

A informação quantitativa do medicamento, incluindo o número de frascos para injetáveis (ver secção 6) a administrar, é apresentada na ficha informativa do lote (LIS) localizada no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para o transporte.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 50 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml.

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão celular translúcida para perfusão, isenta de partículas estranhas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### β-talassemia

Casgevy é indicado para o tratamento da β-talassemia dependente de transfusão (TDT) em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, nos quais a transplantação de células estaminais

hematopoiéticas (CEH) é apropriada e quando não está disponível um dador de CEH aparentado com antígenos de leucócitos humanos (HLA) compatíveis.

### Drepanocitose

Casgevy é indicado para o tratamento da drepanocitose (ou anemia de células falciformes - ACF) grave em doentes com idade igual ou superior a 12 anos de idade ou mais, com crises vaso-oclusivas recorrentes (CVO), para os quais a transplantação de CEH é apropriada e quando não está disponível um dador de CEH aparentado com antígenos de leucócitos humanos (HLA) compatíveis.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

Casgevy só pode ser administrado num centro de tratamento autorizado, por um médico com experiência na transplantação de CEH e no tratamento de doentes com  $\beta$ -hemoglobinopatias e com formação para a administração e gestão de doentes tratados com o medicamento.

Antes de se iniciar a mobilização, a aférese e o condicionamento mieloablativo, tem de se confirmar que a transplantação de células hematopoiéticas é apropriada para o doente.

### Posologia

Casgevy destina-se a utilização autóloga (ver secção 4.4).

O tratamento consiste numa dose única contendo uma dispersão para perfusão de células CD34<sup>+</sup> viáveis, num ou mais frascos para injetáveis.

A dose mínima recomendada de Casgevy é de  $3 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso corporal.

Para informações adicionais sobre a dose, consulte a ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento.

### Mobilização e aférese

Os doentes têm de ser submetidos a mobilização de HSPC CD34<sup>+</sup> seguida de aférese, para isolar as células CD34<sup>+</sup> para o fabrico do medicamento.

Maximize a colheita de células CD34<sup>+</sup> para fabricar o medicamento durante cada ciclo de mobilização e aférese. Efetuar dois dias consecutivos de colheita de células para fabricar o medicamento por ciclo, se clinicamente tolerado. Recomenda-se um total de colheita-alvo de, pelo menos,  $20 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg para fabricar o medicamento. As células colhidas devem ser enviadas para fabricar o medicamento, mesmo se o total de colheita-alvo não tiver sido atingido. Além disso, é necessário colher, pelo menos,  $2 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg para ter como células de resgate não modificadas de reserva. Pode utilizar-se um terceiro dia de colheita de células para obter células de resgate de reserva, se necessário.

Se a dose mínima de Casgevy não for cumprida após o fabrico inicial do medicamento, o doente terá de ser submetido a ciclos adicionais de mobilização e aférese para se obterem mais células para o fabrico adicional de medicamento. Cada ciclo de mobilização e de aférese tem de ter um intervalo mínimo de 14 dias entre si.

A colheita de reserva de  $\geq 2 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de células de resgate não modificadas tem de ser colhida do doente e criopreservada antes do condicionamento mieloablativo e da perfusão com Casgevy.

As células não modificadas poderão ser necessárias para o tratamento de resgate em qualquer uma das seguintes condições: compromisso de Casgevy após o início do condicionamento mieloablativo e

antes da perfusão de Casgevy; insucesso do enxerto de neutrófilos; ou perda do enxerto após a perfusão com Casgevy.

Ver secção 5.1 para obter uma descrição do regime de mobilização utilizado no estudo clínico. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do(s) medicamento(s) de mobilização antes do tratamento com Casgevy.

#### *$\beta$ -talassemia*

Antes do procedimento de aférese, recomenda-se que os doentes recebam transfusões de eritrócitos com o objetivo de manter uma concentração total de hemoglobina (Hb)  $\geq 11$  g/dl.

#### *Drepanocitose*

Antes da aférese, recomenda-se que os doentes recebam transfusões de permuta de eritrócitos ou simples, com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina S (HbS)  $< 30\%$  dos níveis de Hb total, mantendo simultaneamente a concentração total de Hb  $\leq 11$  g/dl.

As terapêuticas modificadoras da doença (p. ex., hidroxiureia/hidroxycarbamida, crizanlizumab, voxelotor) têm de ser descontinuadas 8 semanas antes do início programado para a mobilização e condicionamento.

O fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) não pode ser administrado para a mobilização em doentes com drepanocitose.

#### *Pré-tratamento de condicionamento*

O condicionamento mieloablativo total tem de ser administrado antes da perfusão de Casgevy. O condicionamento não pode ser iniciado até que o conjunto completo de frascos para injetáveis que constitui a dose total tenha sido recebido no centro de tratamento autorizado e a disponibilidade da recolha de células CD34<sup>+</sup> não modificadas de reserva esteja confirmada. Ver a secção 5.1 para obter uma descrição do regime de condicionamento utilizado no estudo clínico. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do(s) medicamento(s) de condicionamento mieloablativo antes do tratamento.

#### *$\beta$ -talassemia*

Recomenda-se que os doentes mantenham uma concentração total de Hb  $\geq 11$  g/dl durante 60 dias antes do condicionamento mieloablativo.

#### *Drepanocitose*

Recomenda-se que os doentes recebam transfusões de permuta de eritrócitos ou simples durante, pelo menos, as 8 semanas antes do início do condicionamento mieloablativo, com o objetivo de manter os níveis de HbS  $< 30\%$  da Hb total, mantendo simultaneamente uma concentração total de Hb  $\leq 11$  g/dl. Ao iniciarem-se as transfusões de permuta de eritrócitos ou simples, há que descontinuar as terapêuticas modificadoras da doença (p. ex., hidroxiureia/hidroxycarbamida, crizanlizumab, voxelotor).

A terapêutica com quelantes de ferro tem de ser cessada, pelo menos, 7 dias antes do condicionamento mieloablativo.

Deve também considerar-se profilaxia anticonvulsiva. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do medicamento de condicionamento mieloablativo utilizado para obter informações sobre interações medicamentosas.

Deve considerar-se profilaxia para a doença venoclusiva hepática (DVO)/síndrome de obstrução sinusoidal hepática, de acordo com as diretrizes da instituição.

Antes de se iniciar o regime de condicionamento mieloablativo, confirmar a disponibilidade do conjunto completo de frascos para injetáveis que constituem a dose de Casgevy e de células de resgate

não modificadas. Consultar a ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento para confirmar o número de frascos para injetáveis e a dose total de Casgevy.

### Pré-medicação

Para minimizar a possibilidade de uma reação à perfusão, recomenda-se que a pré-medicação com paracetamol e difenidramina, ou com medicamentos equivalentes, seja administrada antes da perfusão de Casgevy, de acordo com as diretrizes institucionais.

### Populações especiais

#### Doentes com idade igual ou superior a 35 anos

Casgevy não foi estudado em doentes com  $\geq 35$  anos de idade. A segurança e eficácia de Casgevy nesta população não foi estabelecida. O benefício do tratamento em doentes individuais deve ser considerado em relação aos riscos de transplantação de CEH.

#### Compromisso renal

Casgevy não foi estudado em doentes com compromisso renal, definido como uma taxa de filtração glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Não é necessário qualquer ajuste posológico.

#### Compromisso hepático

Casgevy não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não é necessário qualquer ajuste posológico.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Casgevy em doentes com  $< 12$  anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) ou vírus da hepatite C (VHC)

Casgevy não foi estudado em doentes com VIH-1, VIH-2, VHB ou VHC. Efetuar o rastreio do VIH-1, VIH-2, VHB e VHC e quaisquer outros agentes infecciosos, de acordo com as diretrizes locais antes da recolha de células para fabrico. Casgevy não pode ser utilizado em doentes com VIH-1, VIH-2, VHB ou VHC ativo.

#### Doentes com transplante de CEH anterior

Casgevy não foi estudado em doentes que receberam um transplante de CEH alogénico ou autólogo anterior. O tratamento com Casgevy não é recomendado nestes doentes.

### Modo de administração

Casgevy destina-se apenas a utilização intravenosa.

Após a conclusão do regime de condicionamento mieloablativo, têm de decorrer no mínimo 48 horas antes da perfusão de Casgevy. Casgevy tem de ser administrado entre um mínimo de 48 horas e um máximo de 7 dias após a última dose de condicionamento mieloablativo.

Antes da descongelação e administração, tem de se confirmar a identidade do doente corresponde à informação única do doente que consta no(s) frasco(s) para injetáveis de Casgevy e na documentação que o acompanha. O número total de frascos para injetáveis tem também de ser confirmado com a informação específica do doente na ficha informativa do lote (LIS) (ver secção 4.4).

Casgevy é administrado na forma de um bólus intravenoso através de um cateter venoso central. A perfusão de Casgevy tem de ser concluída assim que possível e num período não superior a 20 minutos após a descongelação. No caso de ser fornecido mais do que um frasco para injetáveis, **todos os frascos para injetáveis têm de ser administrados**. Todo o volume de cada frasco para injetáveis tem de ser perfundido.

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição accidental e eliminação de Casgevy, ver secção 6.6.

#### Após a administração de Casgevy

É necessário seguir os procedimentos padrão de monitorização e gestão do doente após a transplantação de CEH, a seguir à perfusão de Casgevy, incluindo a monitorização do hemograma completo e das necessidades transfusionais.

Os derivados de sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Casgevy têm de ser irradiados.

Poderá ser necessário reiniciar os quelantes de ferro após a perfusão de Casgevy. Evitar a utilização de quaisquer quelantes de ferro não mielossuppressores durante, pelo menos, 3 meses, assim como a utilização de quelantes de ferro mielossuppressores durante, pelo menos, 6 meses após a perfusão de Casgevy. Pode utilizar-se flebotomia por vez de quelantes de ferro, quando apropriado (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Têm de ser tidas em consideração as contraindicações dos medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Têm de ser tidas em consideração as advertências e precauções dos medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo.

#### Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado têm de ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

#### Utilização autóloga

Casgevy destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Casgevy não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e na ficha de informação do lote (LIS) não corresponder à identidade do doente.

#### Transmissão de um agente infeccioso

Embora Casgevy seja testado quanto à esterilidade, micoplasma e endotoxinas, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Casgevy têm de monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

### Reações de hipersensibilidade

Existe um potencial para reações de hipersensibilidade com Casgevy, incluindo reações devido ao Cas9. As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem ocorrer devido ao dimetilsulfóxido (DMSO) ou ao dextrano 40 presentes em Casgevy. Os doentes devem ser cuidadosamente observados durante e após a perfusão. Os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas devem ser monitorizados antes do início da perfusão e, aproximadamente, a cada 30 minutos desde o momento em que o primeiro frasco para injetáveis de Casgevy é perfundido até 2 horas após o último frasco para injetáveis de Casgevy ser perfundido.

### Potencial insucesso do enxerto de neutrófilos

O insucesso do enxerto de neutrófilos constitui um risco potencial do transplante de células estaminais hematopoiéticas, definido como a não obtenção do enxerto de neutrófilos após a perfusão de Casgevy e que requer a utilização de células CD34<sup>+</sup> de resgate não modificadas. Os doentes têm de ser monitorizados para determinar as contagens absolutas de neutrófilos (CAN) e as infeções têm de ser geridas de acordo com as diretrizes padrão e o critério do médico. Em caso de insucesso do enxerto de neutrófilos, os doentes têm de ser perfundidos com células CD34<sup>+</sup> de resgate (ver secção 4.8).

### Enxerto plaquetário retardado

Foram observados tempos medianos de enxerto plaquetário mais prolongados com o tratamento com Casgevy em comparação com a transplantação de CEH alogénico. Existe um risco aumentado de hemorragia até se atingir o enxerto plaquetário.

Os doentes devem ser monitorizados para ver se existem hemorragias, de acordo com as diretrizes padrão e o critério do médico. Têm de ser efetuadas contagens plaquetárias frequentes até se conseguir o enxerto plaquetário e a recuperação plaquetária. Tem de se efetuar um hemograma e outras análises apropriadas sempre que surgirem sintomas clínicos sugestivos de hemorragia (ver secção 4.8).

### Risco de mobilização/aférese insuficiente em doentes com ACF

Os doentes com ACF poderão requerer mais ciclos de mobilização e aférese em comparação com os doentes com TDT e apresentam um maior risco de mobilização/aférese insuficiente. Ver secção 4.2 para consultar o total de colheita-alvo de células CD34<sup>+</sup> recomendado. Ver secção 5.1 para obter informação em relação ao número médio de ciclos de mobilização e de aférese, e de taxas globais de descontinuação.

### Oncogénese relacionada com a edição de genes

Não foram notificados casos de mielodisplasia, leucemia ou linfoma em estudos clínicos com Casgevy. Existe um risco teórico de oncogénese relacionado com a edição de genes. Monitorizar os doentes, pelo menos, anualmente (incluindo um hemograma completo) durante 15 anos após o tratamento com Casgevy. Caso seja detetada mielodisplasia, leucemia ou linfoma, contacte o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado para determinar amostras apropriadas para análise.

### Imunogenicidade

Não foram observadas reações mediadas pelo sistema imunitário em estudos clínicos com Casgevy. Desconhece-se se os anticorpos préformados contra Cas9, incluindo após uma infeção recente por

*Streptococcus pyogenes* poderá resultar em reações mediadas pelo sistema imunitário e/ou em depuração de células com Cas9 residual.

#### Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Casgevy não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

#### Seguimento a longo prazo

Os doentes têm de ser monitorizados anualmente (incluindo um hemograma completo), de acordo com as diretrizes padrão e o critério médico. Espera-se que os doentes sejam inscritos num programa de seguimento a longo prazo a fim de compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Casgevy.

#### Teor em sódio

Este medicamento contém 5,3 mg a 70 mg de sódio em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,3 % a 4 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Tem de se ter em consideração a interação medicamentosa dos medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo.

Não foram realizados estudos de interação formais. Não se prevê que Casgevy interaja com a família de enzimas do citocromo P450 hepático ou com transportadores de fármacos.

A utilização de hidroxíurea/hidroxycarbamida tem de ser descontinuada, pelo menos, 8 semanas antes do início da mobilização e condicionamento. Não existe experiência sobre a utilização de hidroxíurea/hidroxycarbamida após a perfusão de Casgevy.

Descontinuar a utilização de voxelotor e de crizanlizumab, pelo menos, 8 semanas antes do início da mobilização e do condicionamento, pois desconhece-se a sua potencial interação com os medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo.

Os quelantes de ferro têm de ser descontinuados, pelo menos, 7 dias antes do início do condicionamento mieloablativo, devido à potencial interação com o medicamento de condicionamento. Alguns quelantes de ferro são mielossuppressores. Evitar a utilização de quelantes de ferro não mielossuppressores durante, pelo menos, 3 meses e a utilização de quelantes de ferro mielossuppressores durante, pelo menos, 6 meses após a perfusão de Casgevy. Quando apropriado, pode utilizar-se flebotomia por vez de quelantes de ferro.

#### Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Casgevy não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início dos regimes de condicionamento, durante o tratamento com Casgevy e até à recuperação hematológica após o tratamento.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Tem de se obter confirmação de um teste gravidez sérico negativo antes do início de cada ciclo de mobilização e o mesmo deverá ser novamente confirmado antes do condicionamento mieloablativo. Os dados de exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação precisa sobre a duração da contraceção após o tratamento com Casgevy. As mulheres com potencial para engravidar e os homens

capazes de conceber uma criança têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes desde o início da mobilização até, pelo menos, 6 meses após a administração do condicionamento mieloablativo. Consultar também o Resumo das Características do Medicamento do medicamento de condicionamento mieloablativo.

### Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de exagamnglogene autotemcel em mulheres grávidas. Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com exagamnglogene autotemcel para avaliar se o mesmo pode prejudicar o feto quando administrado a uma mulher grávida. Desconhece-se se o exagamnglogene autotemcel tem o potencial para ser transferido para o feto. Casgevy não pode ser administrado durante a gravidez devido ao risco associado ao condicionamento mieloablativo. As doentes devem conversar com o médico assistente sobre uma gravidez após a perfusão com Casgevy (ver orientação sobre contraceção acima).

### Amamentação

Desconhece-se se o exagamnglogene autotemcel é excretado no leite humano ou se é transferido para a criança amamentada. Não existem dados disponíveis.

Consultar o Resumo das Características do Medicamento do(s) medicamento(s) de mobilização e de condicionamento mieloablativo para obter orientação sobre a sua utilização durante a amamentação. A amamentação deve ser descontinuada durante o condicionamento dados os riscos potenciais associados ao condicionamento mieloablativo.

As doentes devem conversar com o médico assistente e tem de ser tomada uma decisão sobre a amamentação após o tratamento com Casgevy, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança *versus* quaisquer potenciais acontecimentos adversos de Casgevy ou da afeção subjacente da mãe.

### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de exagamnglogene autotemcel na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais. Estão disponíveis dados sobre o risco de infertilidade com o condicionamento mieloablativo. Como tal, é aconselhável considerarem-se opções de conservação da fertilidade, tais como, criopreservação do sémen ou dos óvulos antes do tratamento, se possível.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Casgevy sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

O efeito dos medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas tem de ser tido em consideração.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A segurança de Casgevy foi avaliada em dois estudos abertos, de braço único (estudo 111 e estudo 121) e num estudo de seguimento a longo prazo (estudo 131), nos quais 97 doentes adolescentes e adultos com TDT ou ACF foram tratados com Casgevy.

O tratamento com Casgevy foi precedido de mobilização do sangue periférico com fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF) e com plerixafor em doentes com TDT e apenas com plerixafor em doentes com ACF, seguido de aférese e condicionamento mieloablativo com bussulfano.

O perfil de segurança foi geralmente consistente com aquele que é previsto com o condicionamento mieloablativo com bussulfano e transplante de CEH após mobilização e aférese.

A duração mediana (min, max) do seguimento após a administração de Casgevy foi de 22,8 (2,1; 51,1) meses para os doentes com TDT (N = 54) e de 17,5 (1,2; 46,2) meses para os doentes com ACF (N = 43).

Ocorreram reações adversas graves atribuídas a Casgevy em 2 (3,7%) doentes com TDT: 1 (1,9%) doente com linfocitose hemofagocítica, síndrome de dificuldade respiratória aguda, síndrome de pneumonia idiopática e cefaleias; 1 (1,9%) doente com enxerto retardado e trombocitopenia. Nenhum doente com ACF apresentou reações adversas graves atribuídas a Casgevy.

Ocorreu uma reação adversa grave de hemorragia do cerebelo, com perigo de morte, em 1 (1,9%) doente com TDT e a mesma foi atribuída ao condicionamento mieloablativo com bussulfano.

Um (2,3%) doente com ACF morreu devido a uma infecção por COVID-19 e insuficiência respiratória subsequente. O acontecimento não esteve relacionado com Casgevy.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência de acordo com o MedDRA. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) e frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência.

As Tabelas 1, 2, 3 e 4 são listas de reações adversas atribuídas à mobilização/aférese com G-CSF e plerixafor, mobilização/aférese com plerixafor apenas, condicionamento mieloablativo com bussulfano e Casgevy, respetivamente, que ocorreram nos doentes com TDT e ACF em estudos clínicos com Casgevy.

**Tabela 1: Reações adversas atribuídas à mobilização/aférese em doentes com TDT a receberem G-CSF e plerixafor (N=59)**

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		Leucocitose, trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocaliemia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal, vômitos, diarreia, hipoestesia oral
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética *	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor, pirexia

\* A dor musculoesquelética incluiu lombalgia, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca e dor nas extremidades.

**Tabela 2: Reações adversas atribuídas à mobilização/aférese em doentes com ACF a receberem plerixafor (N=58)**

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		Drepanocitose com crise

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiperfosfatemia, hipomagnesemia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Síndrome torácica aguda
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal *, náuseas, vômitos	Diarreia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética †	Artralgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor, fadiga

\* A dor abdominal incluiu dor na parte superior do abdômen.

† A dor musculoesquelética incluiu lombalgia, dor óssea, dor torácica, dor no pescoço, dor torácica não cardíaca e dor nas extremidades.

**Tabela 3: Reações adversas atribuídas ao condicionamento mieloablativo com bussulfano em doentes com TDT e ACF (N = 97)\***

Classes de sistemas de órgãos (CSO)	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Pneumonia, sépsis, sépsis por <i>Klebsiella</i> , candidíase oral, foliculite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia, anemia, linfopenia †, leucopenia	Pancitopenia, reticulocitopenia, esplenomegalia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perda de apetite, hipocaliemia, hiperfosfatemia, hipomagnesiemia, retenção de líquidos, hipofosfatemia	Hipoalbuminemia, hipocalcemia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Hemorragia do cerebelo, hidrocefalo, neuropatia sensorial periférica, neuropatia periférica, nevralgia, disgeusia
Afeções oculares		Visão turva, olho seco
Cardiopatas		Taquicardia
Vasculopatas		Hipotensão, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Epistaxe, dor orofaríngea	Insuficiência respiratória, síndrome de pneumonia idiopática, hipoxia, dispneia, tosse
Doenças gastrointestinais	Mucosite ‡, náuseas, vômitos, dor abdominal §, diarreia, obstipação, gastrite	Colite, dispepsia, hemorragia gengival, doença de refluxo gastroesofágico, hematêmese, esofagite, disfagia, inflamação gastrointestinal, hematoquesia, ulceração bucal
Afeções hepatobiliares	Doença venoclusiva hepática, hiperbilirrubinemia, aumento da alanina aminotransferase	Aumento da aspartato aminotransferase, hepatomegalia, aumento da gama-glutamilttransferase

<b>Classes de sistemas de órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alterações da pigmentação #, esfoliação da pele, alopecia, petéquias, pele seca, erupção cutânea **	Prurido, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor musculoesquelética ††	Artralgia
Doenças renais e urinárias		Disúria, hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Amenorreia, hemorragia intermenstrual, dor vulvovaginal, dismenorreia, menstruação irregular, menopausa precoce
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia, fadiga	Dor
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso	Aumento da razão internacional normalizada, aumento da proteína C reativa, aumento de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Enxerto retardado, hematoma subcutâneo, abrasão da pele, laceração da pele

\* A frequência baseia-se na incidência mais elevada do estudo 111 em doentes com TDT ou do estudo 121 em doentes com ACF.

† A linfopenia incluiu diminuição dos linfócitos CD4 e diminuição da contagem de linfócitos.

‡ A mucosite incluiu inflamação anal, inflamação das mucosas, inflamação faríngea e estomatite.

§ A dor abdominal incluiu desconforto abdominal, dor na zona inferior do abdómen, dor na zona superior do abdómen, sensibilidade à palpação no abdómen e desconforto epigástrico.

# A alteração da pigmentação incluiu pigmentação ungueal, hiperpigmentação cutânea e hipopigmentação cutânea.

\*\* A erupção cutânea incluiu dermatite, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular e erupção cutânea papular.

†† A dor musculoesquelética incluiu lombalgia, dor óssea, dor torácica e dor nas extremidades.

**Tabela 4: Reações adversas atribuídas a Casgevy em doentes com TDT e ACF (N = 97)\***

<b>Classes de sistemas de órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfopenia †, ‡	Trombocitopenia †, neutropenia †, anemia †, leucopenia †
Doenças do sistema imunitário		Linfocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocalcemia †
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias †, parestesia
Cardiopatias		Taquicardia †
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Síndrome de dificuldade respiratória aguda, síndrome de pneumonia idiopática †, epistaxe †
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea †, §, petéquias †
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Arrepios †, pirexia †

<b>Classes de sistemas de órgãos (CSO)</b>	<b>Muito frequentes</b>	<b>Frequentes</b>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Enxerto retardado †, reações relacionadas com a perfusão #

\* A frequência baseia-se na incidência mais elevada do estudo 111 em doentes com TDT ou do estudo 121 em doentes com ACF.

† Pelo menos um acontecimento foi também atribuído ao condicionamento mieloablativo com bussulfano.

‡ A linfopenia incluiu diminuição dos linfócitos CD4 e diminuição da contagem de linfócitos.

§ A erupção cutânea incluiu dermatite.

# As reações relacionadas com a perfusão incluíram arrepios, taquicardia sinusal e taquicardia.

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Enxerto plaquetário

O enxerto plaquetário foi definido como 3 medidas consecutivas de contagens de plaquetas  $\geq 20 \times 10^9/l$  em doentes com TDT e 3 medidas consecutivas de contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  em doentes com ACF, obtidas em 3 dias diferentes após a perfusão de Casgevy sem a administração de transfusões de plaquetas durante 7 dias. Todos os doentes alcançaram o enxerto plaquetário.

No estudo 111, o tempo mediano (min, max) até ao enxerto plaquetário em doentes com TDT foi de 44 (20, 200) dias ( $n = 53$ ), tendo um doente restante alcançado o enxerto plaquetário depois do momento em que foi efetuada a análise interina. O tempo mediano (min, max) até ao enxerto plaquetário foi de 45 (20, 199) dias em doentes adolescentes e de 40 (24, 200) dias em doentes adultos. Os doentes sem baço apresentaram um tempo mediano mais precoce até ao enxerto plaquetário do que os doentes com um baço intacto. O tempo mediano (min, max) até ao enxerto plaquetário foi de 34,5 (20, 78) dias em doentes sem baço e de 46 (27, 200) dias em doentes com um baço intacto.

No estudo 121, o tempo mediano (min, max) até ao enxerto plaquetário em doentes com ACF foi de 35 (23, 126) dias ( $n = 43$ ). O tempo mediano (min, max) até ao enxerto plaquetário foi de 44,5 (23, 81) dias em doentes adolescentes e de 32 (23, 126) dias em doentes adultos.

Não se observou qualquer associação entre acontecimentos hemorrágicos e o tempo até ao enxerto plaquetário após o tratamento com Casgevy.

### Enxerto de neutrófilos

O enxerto de neutrófilos foi definido como 3 medidas consecutivas de contagens absolutas de neutrófilos (CAN)  $\geq 500$  células/ $\mu l$  em 3 dias diferentes após a perfusão de Casgevy, sem a utilização de células CD34<sup>+</sup> de resgate não modificadas. Todos os doentes atingiram o enxerto de neutrófilos e nenhum doente recebeu células CD34<sup>+</sup> de resgate.

No estudo 111, o tempo mediano (min, max) até ao enxerto de neutrófilos em doentes com TDT foi de 29 (12, 56) dias ( $n = 54$ ). O tempo mediano (min, max) até ao enxerto de neutrófilos foi de 31 (19, 56) dias em doentes adolescentes e de 29 (12, 40) dias em doentes adultos.

No estudo 121, o tempo mediano (min, max) até ao enxerto de neutrófilos em doentes com ACF foi de 27 (15, 40) dias ( $n = 43$ ). O tempo mediano (min, max) até ao enxerto de neutrófilos foi de 28 (24, 40) dias em doentes adolescentes e de 26 (15, 38) dias em doentes adultos.

Não se observou qualquer associação entre infeções e o tempo até ao enxerto de neutrófilos.

### População pediátrica

A segurança de Casgevy foi avaliada em 31 doentes adolescentes com 12 a menos de 18 anos de idade, com TDT ou ACF. A idade mediana (min, max) dos doentes adolescentes com TDT era de

14 (12, 17) anos e era de 15 (12, 17) anos para os doentes com ACF. A duração mediana (min, max) do seguimento foi de 19,6 (2,1; 26,6) meses para os doentes adolescentes com TDT e de 14,7 (2,5; 18,7) meses para os doentes adolescentes com ACF. O perfil de segurança foi geralmente consistente entre os doentes adolescentes e adultos. Os tempos de enxerto foram semelhantes nos doentes adolescentes e adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não aplicável.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, outros agentes hematológicos, código ATC: B06AX05

#### Mecanismo de ação

Casgevy é uma terapia celular que consiste em HSPC CD34<sup>+</sup> autólogas *ex vivo* editadas por tecnologia CRISPR/Cas9. O ARN-guia, altamente específico, permite à CRISPR/Cas9 fazer uma clivagem precisa na cadeia dupla do ADN no local de ligação crítico do fator de transcrição (GATA1) na região potenciadora específica de eritroides do gene *BCL11A*. Como resultado da edição, a ligação ao GATA1 fica irreversivelmente comprometida e a expressão da BCL11A é reduzida. A redução da expressão da BCL11A resulta num aumento da expressão da  $\gamma$ -globina e da produção da proteína hemoglobina fetal (HbF) nas células eritroides, resolvendo a questão da globina ausente na  $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) e da globina aberrante na drepanocitose (ACF), as quais constituem as causas subjacentes destas doenças. Em doentes com TDT, prevê-se que a produção de  $\gamma$ -globina corrija o desequilíbrio da  $\alpha$ -globina em relação à não  $\alpha$ -globina, reduzindo assim a eritropoiese ineficaz e a hemólise e aumentando, subsequentemente, os níveis totais de hemoglobina. Em doentes com ACF grave, prevê-se que a expressão de HbF reduza a concentração de HbS intracelular, prevenindo o afoiçamento dos eritrócitos.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Casgevy foi avaliada em doentes adolescentes e adultos com  $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) ou com drepanocitose (ACF) em dois estudos abertos, de braço único (estudo 111 e estudo 121) e num estudo de seguimento a longo prazo (estudo 131).

#### *B-talassemia dependente de transfusão*

O estudo 111 é um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, que está a decorrer, para avaliar a segurança e a eficácia de Casgevy em doentes adultos e adolescentes com  $\beta$ -talassemia dependente de transfusão. Após a conclusão de 24 meses de seguimento no estudo 111, os doentes foram convidados para entrarem no estudo 131, um estudo de segurança e eficácia a longo prazo a decorrer.

Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem antecedentes de necessidade de, pelo menos, 100 ml/kg/ano ou 10 unidades/ano de transfusões de eritrócitos nos 2 anos anteriores ao recrutamento. Os doentes também tinham de ter um índice de desempenho de Lansky ou de Karnofsky  $\geq$  80 %.

Os doentes eram excluídos do estudo se tivessem um dador disponível de CEH aparentado com HLA compatíveis. Os doentes com o ferro acentuadamente elevado no coração (i.e., doentes com ponderação em T2\* inferior a 10 msec por ressonância magnética [RM] cardíaca) ou com doença hepática avançada eram excluídos do estudo. Foi efetuada uma RM do fígado em todos os doentes. Os doentes com resultados de RM com evidência de um teor de ferro  $\geq 15$  mg/g eram submetidos a biopsia hepática para avaliação adicional. Os doentes com uma biopsia hepática com evidência de fibrose em ponte ou cirrose eram excluídos.

Dos 59 doentes que iniciaram a mobilização no estudo 111, 3 doentes (5,1%) descontinuaram antes da perfusão de Casgevy, todos devido a retirada do consentimento.

Os dados demográficos principais e as características no início do estudo estão apresentados na Tabela 5 para (1) todos os doentes incluídos no estudo 111 e para (2) todos os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 111.

**Tabela 5: Estudo 111 - Dados demográficos e características no início do estudo**

Dados demográficos e características da doença	Casgevy Doentes incluídos (N = 59) §	Casgevy Doentes perfundidos † (N = 54)
Idade, n (%)		
Adultos ( $\geq 18$ e $\leq 35$ anos)	39 (66,1%)	35 (64,8 %)
Adolescentes ( $\geq 12$ e $< 18$ anos)	20 (33,9%)	19 (35,2 %)
Todas as idades ( $\geq 12$ e $\leq 35$ anos)		
Mediana (min, max)	19 (12; 35)	20 (12, 35)
Sexo, n (%)		
Feminino	28 (47,5%)	25 (46,3 %)
Masculino	31 (52,5%)	29 (53,7 %)
Raça, n (%)		
Asiática	25 (42,4%)	23 (42,6 %)
Caucasiana	19 (32,2%)	18 (33,3 %)
Multirracial	3 (5,1%)	3 (5,6 %)
Outra	3 (5,1%)	2 (3,7 %)
Não recolhida	9 (15,3%)	8 (14,8 %)
Genótipo, n (%)		
$\beta^0$ /tipo $\beta^0$ ‡	38 (64,4%)	33 (61,1 %)
Não $\beta^0$ /tipo $\beta^0$	21 (35,6%)	21 (38,9 %)
Volume de transfusões de eritrócitos anualizado no início do estudo (m/kg)		
Mediana (min, max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Episódios de transfusões de eritrócitos anualizados no início do estudo		
Mediana (min, max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Baço intacto, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Concentração de ferro no fígado no início do estudo (mg/g)		
Mediana (min, max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Ferro cardíaco com ponderação em T2* no início do estudo (mseg)		
Mediana (min, max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)

Dados demográficos e características da doença	Casgevy Doentes incluídos (N = 59) §	Casgevy Doentes perfundidos † (N = 54)
Ferritina sérica no início do estudo (pmol/l) Mediana (min, max)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

§ N representa o número total de doentes incluídos que assinaram o consentimento informado.

† Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023 com 54 doentes aos quais foi administrado Casgevy e 2 doentes que aguardavam a perfusão de Casgevy.

‡ Baixa produção a ausência de produção de  $\beta$ -globina endógena ( $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/IVS-I-110$  e  $IVS-I-110/IVS-I-110$ ).

### *Mobilização e aférese*

Para manter uma concentração total de Hb  $\geq 11$  g/dl, os doentes foram submetidos a transfusões de eritrócitos antes da mobilização e da aférese e continuaram a receber transfusões até se iniciar o condicionamento mieloablativo.

Para mobilizar as células estaminais para aférese, os doentes no estudo 111 receberam fator de estimulação de colónias de granulócitos (G-CSF). Os doentes com baço receberam uma dose planeada de 5  $\mu$ g/kg de G-CSF em intervalos de, aproximadamente, 12 horas por via intravenosa ou injeção subcutânea, durante 5 a 6 dias. Os doentes esplenectomizados receberam uma dose planeada de 5  $\mu$ g/kg de G-CSF, uma vez por dia, durante 5 a 6 dias. A dose foi aumentada para intervalos de 12 horas nos doentes esplenectomizados se não houvesse um aumento de leucócitos ou da contagem de CD34<sup>+</sup> no sangue periférico. Após 4 dias de administração de G-CSF, todos os doentes receberam plerixafor numa dose planeada de 0,24 mg/kg administrada por injeção subcutânea, aproximadamente, 4 a 6 horas antes de cada aférese planeada. A aférese foi efetuada durante um máximo de 3 dias consecutivos para se atingir a colheita-alvo de células para fabrico e para as células CD34<sup>+</sup> de resgate não modificadas. O número médio (DP) e a mediana (min, max) de ciclos de mobilização e de aférese necessários para o fabrico de Casgevy e para a colheita de células CD34<sup>+</sup> de resgate foram de 1,3 (0,7) e 1 (1; 4), respetivamente.

### *Pré-tratamento de condicionamento*

Todos os doentes receberam condicionamento mieloablativo completo com bussulfano antes do tratamento com Casgevy. O bussulfano foi administrado durante 4 dias consecutivos, por via intravenosa, através de um cateter venoso central com uma dose inicial planeada de 3,2 mg/kg/dia, uma vez por dia ou de 0,8 mg/kg, em intervalos de 6 horas. Os níveis plasmáticos de bussulfano foram medidos por colheita de amostras de sangue em série e a dose foi ajustada para manter a exposição no intervalo-alvo. No caso da administração da dose uma vez por dia, a exposição cumulativa alvo de bussulfano ao fim de 4 dias foi de 82 mg\*h/l (intervalo de 74 a 90 mg\*h/l), o que corresponde a uma AUC<sub>0-24h</sub> de 5000  $\mu$ M\*min (intervalo: 4500 a 5500  $\mu$ M\*min). No caso da administração da dose em intervalos de 6 horas, a exposição cumulativa alvo de bussulfano ao fim de 4 dias foi de 74 mg\*h/l (intervalo de 59 a 89 mg\*h/l), o que corresponde a uma AUC<sub>0-6h</sub> de 1125  $\mu$ M\*min (intervalo: 900 a 1350  $\mu$ M\*min).

Todos os doentes receberam profilaxia anticonvulsivante com agentes que não a fenitoína, antes de iniciarem o condicionamento com bussulfano. A fenitoína não foi utilizada como profilaxia anticonvulsivante dada a sua indução do citocromo P450 e subsequente aumento da depuração do bussulfano.

Foi administrada profilaxia para a doença venoclusiva hepática (VOD)/síndrome de obstrução hepática sinusoidal, de acordo com a diretrizes institucionais.

### *Administração de Casgevy*

Os doentes receberam Casgevy numa dose mediana (min, max) de 8,0 (3,0; 19,7)  $\times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg na forma de uma perfusão intravenosa. Todos os doentes receberam um anti-histamínico e um antipirético antes da perfusão de Casgevy.

### Após a administração de Casgevy

O G-CSF não foi recomendado nos primeiros 21 dias após a perfusão de Casgevy. Como Casgevy é uma terapêutica autóloga, não foram necessários agentes imunossupressores após o condicionamento mieloablativo inicial.

### Resultados da eficácia – $\beta$ -talassemia

Foi realizada uma análise interina (AI) com 42 doentes aos quais foi administrado Casgevy e que eram elegíveis para a análise primária da eficácia. O conjunto primário da eficácia (CPE) foi definido como todos os indivíduos que tinham sido seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão de Casgevy. Na altura da análise interina, foram incluídos 59 doentes e 54 doentes tinham recebido Casgevy. A duração mediana (min, max) total do seguimento foi de 22,8 (2,1; 51,1) meses desde o momento da perfusão de Casgevy.

A eficácia de Casgevy foi avaliada com base na avaliação de doentes com, pelo menos, 16 meses de seguimento. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que atingiram a independência de transfusões durante 12 meses consecutivos (TI12), definido como mantendo uma média ponderada de Hb  $\geq 9$  g/dl sem transfusões de eritrócitos durante, pelo menos, 12 meses consecutivos, em qualquer altura nos primeiros 24 meses após a perfusão de Casgevy no estudo 111, avaliado com início 60 dias após a última transfusão de eritrócitos para suporte pós-transplante ou para gestão da doença TDT.

Na Tabela 6 e Tabela 7 estão apresentados os dados de eficácia. A Tabela 6 apresenta o parâmetro de avaliação primário para (1) todos os doentes incluídos no estudo 111 e para (2) todos os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 111. A Tabela 7 apresenta os parâmetros de avaliação secundários para os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 111.

**Tabela 6: Resultado primário da eficácia em doentes com TDT**

Parâmetro de avaliação primário	Casgevy Doentes incluídos * (N=45) †	Casgevy Doentes perfundidos * (N=42) ‡
Proporção de doentes que atingiram TI12 § n (%) (IC de 95%)	39 (86,7%) (73,2%; 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%; 98,5%)

\* Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023.

† N representa o número total de doentes incluídos que assinaram o consentimento informado e exclui os doentes que estavam à espera de receber Casgevy na altura da análise, ou os doentes que ainda não eram avaliáveis para o parâmetro de avaliação primário da eficácia.

‡ N representa o número total de doentes no conjunto primário de eficácia (CPE), um subconjunto do conjunto de análise completo (CAC). O CPE foi definido como todos os indivíduos que tinham sido perfundidos com Casgevy e que tinham sido seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão de Casgevy. Os doentes que tinham menos de 16 meses de seguimento devido a morte ou a descontinuação devido a acontecimentos adversos relacionados com Casgevy, ou que receberam transfusões de eritrócitos continuamente durante mais de 12 meses após a perfusão de Casgevy, foram também incluídos neste conjunto.

§ TI12 foi definido como mantendo uma média ponderada de Hb  $\geq 9$  g/dl sem transfusões de eritrócitos durante, pelo menos, 12 meses consecutivos, em qualquer altura após a perfusão de Casgevy. A avaliação de TI12 começa 60 dias após a última transfusão de eritrócitos para suporte pós-transplante ou para gestão da doença TDT.

**Tabela 7: Resultados secundários da eficácia em doentes com TDT**

Parâmetros de avaliação secundários	Casgevy Doentes perfundidos * (N=42) †
Duração do período independente de transfusões em doentes que atingiram TI12 (meses) n Mediana (min, max)	39 22,3 (13,5; 48,1)

Hb total (g/dl)	
no mês 6	
n	42
Média (DP)	12,1 (2,0)
no mês 24	
n	23
Média (DP)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
no mês 6	
n	42
Média (DP)	10,8 (2,8)
no mês 24	
n	23
Média (DP)	11,5 (2,7)

\* Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023.

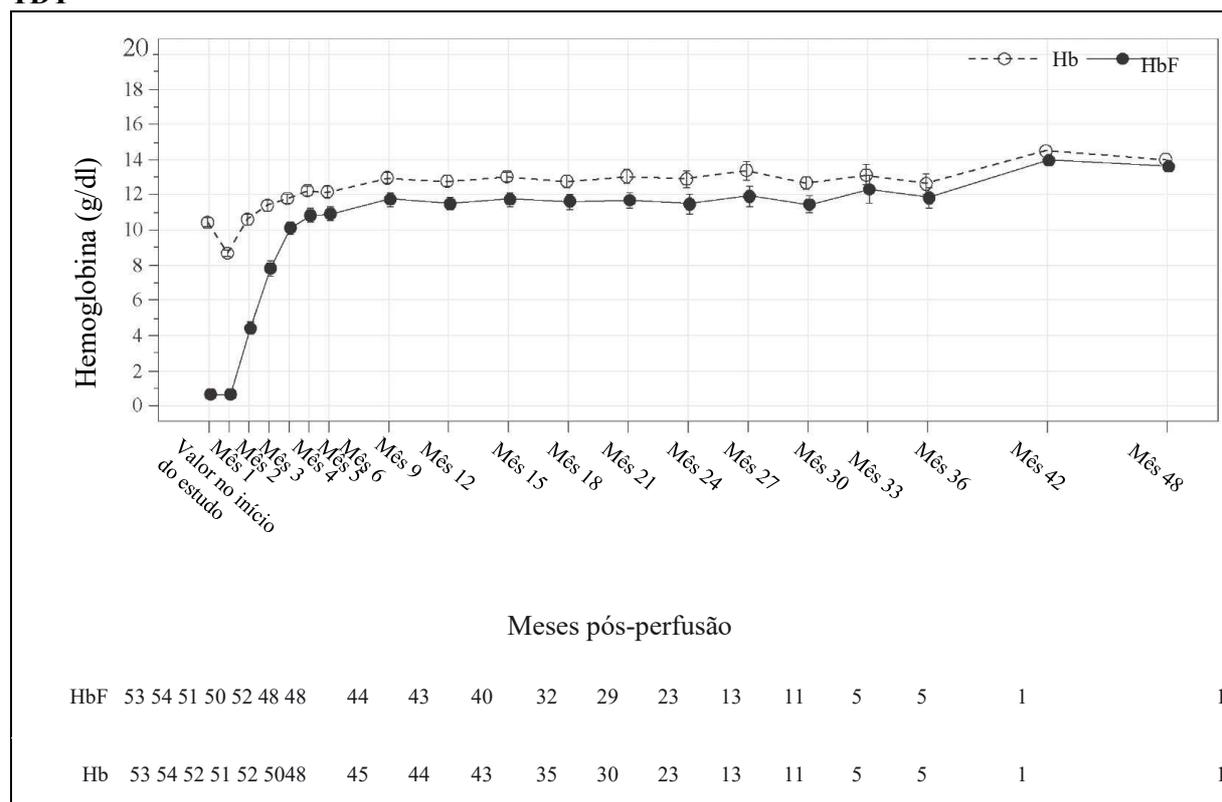
† N representa o número total de doentes no conjunto primário de eficácia (CPE), um subconjunto do conjunto de análise completo (CAC). O CPE foi definido como todos os doentes que tinham sido perfundidos com Casgevy e que tinham sido seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão de Casgevy. Os indivíduos que tinham menos de 16 meses de seguimento devido a morte ou a descontinuação devido a acontecimentos adversos relacionados com Casgevy, ou que receberam transfusões de eritrócitos continuamente durante mais de 12 meses após a perfusão de Casgevy foram também incluídos neste conjunto.

DP: desvio padrão

Todos os doentes que atingiram TI12 permaneceram independentes de transfusões, com uma duração mediana (min, max) de 22,3 (13,5; 48,1) meses e com níveis médios ponderados normais de Hb total (média [DP] de 13,2 [1,4] g/dl). O tempo mediano (min, max) até à última transfusão de eritrócitos para os doentes que atingiram TI12 foi de 28 (11, 91) dias após a perfusão de Casgevy. Três doentes não atingiram TI12. Estes doentes apresentaram reduções na frequência de transfusões de eritrócitos ao longo do tempo e depois deixaram de receber transfusões entre 12,2 e 21,6 meses após a perfusão de Casgevy, consistente com uma recuperação hematopoiética global mais lenta.

Os níveis de Hb total (g/dl) e de HbF (g/dl) ao longo do tempo estão apresentados na Figura 1 para todos os doentes que receberam Casgevy para o tratamento da  $\beta$ -talassemia.

**Figura 1: Níveis médios de Hb total (g/dl) e de HbF (g/dL) ao longo do tempo em doentes com TDT**



Os valores médios estão representados na linha, os valores da média + erro padrão (EP) e da média- EP estão representados como barras em cada visita. Os números de doentes com valores disponíveis nas visitas correspondentes estão apresentados por baixo da figura.

Foram observados aumentos nos níveis médios (DP) da Hb total e da HbF logo ao 3.º mês após a perfusão de Casgevy e estes continuaram a aumentar para 12,2 (2,0) g/dl e 10,9 (2,7) g/dl, respetivamente, aos 6 meses. Após 6 meses, os níveis de Hb total e de HbF mantiveram-se daí em diante, com a HbF constituindo  $\geq 88\%$  da Hb total.

Todos os doentes que atingiram T12 no estudo 111 (n=39) apresentaram níveis de Hb totais médios ponderados normais (28/39 doentes, 71,8%) ou quase normais (11/39 doentes, 28,2%). Os doentes com níveis quase normais de Hb total média ponderada incluíram 6 homens e 5 mulheres com uma Hb total média ponderada no intervalo de < 0,1 a 0,7 g/dl e no intervalo de < 0,4 a 1,4 g/dl do limiar de referência dependente da idade e do sexo da OMS, respetivamente.

As análises dos subgrupos que avaliaram os efeitos nos subgrupos da idade, sexo, raça ou genótipo nos parâmetros de avaliação relacionados com as transfusões e os parâmetros hematológicos não sugeriram diferenças devidas a estes fatores.

### Drepanocitose

O estudo 121 é um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, que está a decorrer, para avaliar a segurança e a eficácia de Casgevy em doentes adultos e adolescentes com drepanocitose grave. Após a conclusão de 24 meses de seguimento no estudo 121, os doentes foram convidados para entrarem no estudo 131, um estudo de segurança e eficácia a longo prazo, a decorrer.

Os doentes eram elegíveis para o estudo se tivessem antecedentes de, pelo menos, 2 acontecimentos de crises vaso-oclusivas graves (CVO) por ano nos 2 anos anteriores à seleção, os quais foram definidos como:

- Acontecimento de dor aguda que exigiu visita a uma instituição médica e a administração de medicação para a dor (opioides ou anti-inflamatórios não esteroides [AINE] intravenosos) ou transfusões de eritrócitos

- Síndrome torácica aguda
- Priapismo com uma duração > 2 horas e que exigiu uma visita a uma instituição médica
- Sequestro esplênico.

Os doentes com genótipos Hb<sup>S/S</sup>, Hb<sup>S/β<sup>0</sup></sup> e Hb<sup>S/β<sup>+</sup></sup> eram elegíveis para inclusão. Os doentes também tinham de ter um índice de desempenho de Lansky ou de Karnofsky ≥ 80%.

Os doentes eram excluídos do estudo se tivessem um dador disponível de CEH aparentado com HLA compatíveis. Os doentes eram excluídos se tivessem doença hepática avançada, antecedentes de doença de Moyamoya não tratada ou presença de doença de Moyamoya que, na opinião do investigador, colocava o doente em risco de hemorragia. Os doentes com 12 a 16 anos de idade tinham de ter um doppler transcraniano normal (TCD) e os doentes com 12 a 18 anos de idade eram excluídos se tivessem quaisquer antecedentes de TCD na artéria cerebral média e na artéria carótida interna.

Dos 58 doentes que iniciaram a mobilização no estudo 121, 11 doentes (19,0%) descontinuaram depois de terem iniciado a mobilização e a aférese e antes da administração de Casgevy. Seis doentes (10,3%) não atingiram a dose mínima. Cinco doentes (8,6%) descontinuaram devido a não adesão, retirada de consentimento ou por já não cumprirem os critérios de elegibilidade.

Os dados demográficos principais e as características no início do estudo estão apresentados na Tabela 8 abaixo para (1) todos os doentes incluídos no estudo 121 e para (2) todos os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 121.

**Tabela 8: Estudo 121 – dados demográficos e características no início do estudo**

<b>Dados demográficos e características da doença</b>	<b>Casgevy Doentes incluídos (N = 63) *</b>	<b>Casgevy Doentes perfundidos (N = 43) †</b>
Idade (anos), n (%) †		
Adultos (≥ 18 e ≤ 35 anos)	50 (79,4%)	31 (72,1 %)
Adolescentes (≥ 12 e < 18 anos)	13 (20,6%)	12 (27,9 %)
Todas as idades (≥ 12 e ≤ 35 anos)		
Mediana (min, max)	21 (12; 35)	20 (12, 34)
Sexo, n (%)		
Masculino	36 (57,1%)	24 (55,8 %)
Feminino	27 (42,9%)	19 (44,2 %)
Raça, n (%)		
Negra ou Afro-Americana	55 (87,3%)	37 (86,0 %)
Caucasiana	4 (6,3%)	3 (7,0 %)
Outra	4 (6,3%)	3 (7,0 %)
Genótipo, 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 %)
Taxa anualizada de CVO graves nos 2 anos anteriores ao recrutamento (acontecimentos/ano)		
Mediana (min, max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Taxa anualizada de hospitalizações devido a CVO graves nos 2 anos anteriores ao recrutamento (acontecimentos/ano)		
Mediana (min, max)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Duração anualizada da hospitalização devido a CVO graves nos 2 anos anteriores ao recrutamento (dias/ano)		
Mediana (min, max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)

<b>Dados demográficos e características da doença</b>	<b>Casgevy Doentes incluídos (N = 63) *</b>	<b>Casgevy Doentes perfundidos (N = 43) †</b>
Unidades anualizadas de eritrócitos transfundidos para indicações relacionadas com ACF nos 2 anos anteriores ao recrutamento (unidades/ano) Mediana (min, max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

\* N representa o número total de doentes incluídos que assinaram o consentimento informado.

† Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023 com 43 doentes aos quais foi administrado Casgevy e 4 doentes que aguardavam a perfusão de Casgevy.

‡ Não existem dados disponíveis em doentes com outros genótipos.

### *Mobilização e aférese*

Os doentes foram submetidos a transfusão de permuta de eritrócitos ou simples durante um mínimo de 8 semanas antes do início planeado para a mobilização e continuaram a receber transfusões ou permutas de eritrócitos até iniciarem o condicionamento mieloablativo. Os níveis de HbS mantiveram-se a < 30 % da Hb total, mantendo simultaneamente as concentrações de Hb total  $\leq$  11 g/dl.

Para mobilizar as células estaminais para aférese, os doentes no estudo 121 receberam plerixafor numa dose planeada de 0,24 mg/kg por injeção subcutânea, aproximadamente, 2 a 3 horas antes de cada aférese planeada. Os doentes foram submetidos a aférese durante um máximo de 3 dias consecutivos para se atingir a colheita-alvo de células para fabrico e para as células CD34<sup>+</sup> de resgate não modificadas. A mediana (min, max) e o número médio (DP) de ciclos de mobilização e de aférese necessários para o fabrico de Casgevy e para a colheita de células CD34<sup>+</sup> de resgate foram de 2 (1, 6) e 2,21 (1,30), respetivamente.

### *Pré-tratamento de condicionamento*

Todos os doentes receberam condicionamento mieloablativo completo com bussulfano antes de receberem Casgevy. O bussulfano foi administrado durante 4 dias consecutivos, por via intravenosa, através de um cateter venoso central, com uma dose inicial planeada de 3,2 mg/kg/dia, uma vez por dia ou de 0,8 mg/kg, em intervalos de 6 horas. Os níveis plasmáticos de bussulfano foram medidos por colheitas de amostras de sangue em série e a dose foi ajustada para manter a exposição no intervalo-alvo. No caso da administração da dose uma vez por dia, a exposição cumulativa alvo de bussulfano ao fim de 4 dias foi de 82 mg\*h/l (intervalo de 74 a 90 mg\*h/l), o que corresponde a uma AUC<sub>0-24h</sub> de 5000  $\mu$ M\*min (intervalo: 4500 a 5500  $\mu$ M\*min). No caso da administração da dose em intervalos de 6 horas, a exposição cumulativa alvo de bussulfano ao fim de 4 dias foi de 74 mg\*h/l (intervalo de 59 a 89 mg\*h/l), o que corresponde a uma AUC<sub>0-6h</sub> de 1125  $\mu$ M\*min (intervalo de 900 a 1350  $\mu$ M\*min).

Todos os doentes receberam profilaxia anticonvulsivante com agentes que não a fenitoína, antes de iniciarem o condicionamento com bussulfano. A fenitoína não foi utilizada como profilaxia anticonvulsivante dada a sua indução do citocromo P450 e subsequente aumento da depuração do bussulfano.

Foi administrada profilaxia para a doença venoclusiva hepática (VOD)/síndrome de obstrução hepática sinusoidal, de acordo com as diretrizes regionais e institucionais.

### *Administração de Casgevy*

Os doentes receberam Casgevy numa dose mediana (min, max) de 4,0 (2,9 a 14,4)  $\times$  10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg na forma de uma perfusão intravenosa. Todos os doentes receberam um anti-histamínico e um antipirético antes da perfusão de Casgevy.

### *Após a administração de Casgevy*

O G-CSF não foi recomendado nos primeiros 21 dias após a perfusão de Casgevy. Como Casgevy é uma terapêutica autóloga, não foram necessários agentes imunossupressores após o condicionamento mieloablativo inicial.

### Resultados da eficácia – drepanocitose

Foi realizada uma análise interina com 29 doentes aos quais foi administrado Casgevy e que eram elegíveis para a análise primária da eficácia. O conjunto primário da eficácia (CPE) foi definido como todos os indivíduos que tinham sido seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão de Casgevy. Na altura da análise interina, foram incluídos 63 doentes e 43 doentes tinham recebido Casgevy. A duração mediana (min, max) total do seguimento foi de 17,5 (1,2; 46,2) meses desde o momento da perfusão de Casgevy.

A eficácia de Casgevy foi avaliada com base na avaliação de doentes com, pelo menos, 16 meses de seguimento. O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que não tiveram quaisquer CVO graves durante, pelo menos, 12 meses consecutivos, em qualquer altura nos primeiros 24 meses após a perfusão de Casgevy no estudo 121 (VF12, parâmetro de avaliação primário). Para este parâmetro de avaliação primário, um CVO grave foi definido como a) um acontecimento de dor aguda que exigiu uma visita a uma instituição médica e a administração de medicação para a dor (opioides ou anti-inflamatórios não esteroides [AINE] intravenosos) ou transfusões de eritrócitos, (b) síndrome torácica aguda, (c) priapismo com uma duração > 2 horas e que exigiu uma visita a uma instituição médica, ou (d) sequestro esplénico. Também se avaliou a proporção de doentes que não necessitou de hospitalização devido a CVO graves durante, pelo menos, 12 meses consecutivos (HF12, parâmetro de avaliação secundário principal). A avaliação de VF12 e de HF12 começou 60 dias após a última transfusão de eritrócitos para suporte pós-transplante ou gestão da ACF.

Os dados de eficácia estão apresentados na Tabela 9 e na Tabela 10. A Tabela 9 apresenta o parâmetro de avaliação primário para (1) todos os doentes incluídos no estudo 121 e para (2) todos os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 121. A Tabela 10 apresenta os parâmetros de avaliação secundários para todos os doentes perfundidos com Casgevy no estudo 121.

**Tabela 9: Resultados primários da eficácia em doentes com ACF**

Parâmetro de avaliação primário	Casgevy Doentes incluídos * (N=46) †	Casgevy Doentes perfundidos * (N = 29) ‡
Proporção de doentes que atingiram VF12 (%)§		
n (%) (IC de 95 %)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

\* Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023

† N representa o número total de doentes incluídos que assinaram o consentimento informado e exclui os doentes que estavam à espera de receber Casgevy na altura da análise interina ou os doentes aos quais foi administrada uma dose mas que não eram ainda avaliáveis para o parâmetro de avaliação primário da eficácia.

‡ N representa o número total de doentes no conjunto primário da eficácia (CPE), um subconjunto do conjunto de análise completo (CAC). O CPE foi definido como todos os doentes que tinham sido seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão de Casgevy. Os indivíduos que tinham menos de 16 meses de seguimento devido a morte ou a descontinuação devido a acontecimentos adversos relacionados com Casgevy ou que receberam transfusões de eritrócitos continuamente durante mais de 12 meses após a perfusão de Casgevy foram também incluídos neste conjunto.

§ VF12 é definido como nenhum CVO grave durante, pelo menos, 12 meses consecutivos após a perfusão de Casgevy. A avaliação de VF12 começa 60 dias após a última transfusão de eritrócitos para suporte pós-transplante ou gestão da ACF.

**Tabela 10: Resultados secundários da eficácia em doentes com ACF**

Parâmetros de avaliação secundários	Casgevy Doentes perfundidos * (N = 29) †
Proporção de doentes livres de hospitalização devido a CVO graves durante, pelo menos, 12 meses (HF12) (%) ‡ n (%) (IC de 95 %)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Duração do período livre de CVO graves em doentes que atingiram VF12 (meses) N Mediana (min, max)	28 20,5 (13,5; 43,6)

Parâmetros de avaliação secundários	Casgevy Doentes perfundidos * (N = 29) †
Proporção de doentes com uma HbF $\geq$ 20 % na altura da análise que se manteve durante, pelo menos, 3, 6 e 12 meses (%)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Hb total (g/dl)	
no Mês 6	
n	27
Média (DP)	12,7 (1,7)
no Mês 24	
n	15
Média (DP)	13,1 (1,9)
Proporção de Hb total compreendida na HbF (%)	
no Mês 6	
n	27
Média (DP)	43,1 (6,0)
no Mês 24	
n	15
Média (DP)	42,2 (5,5)

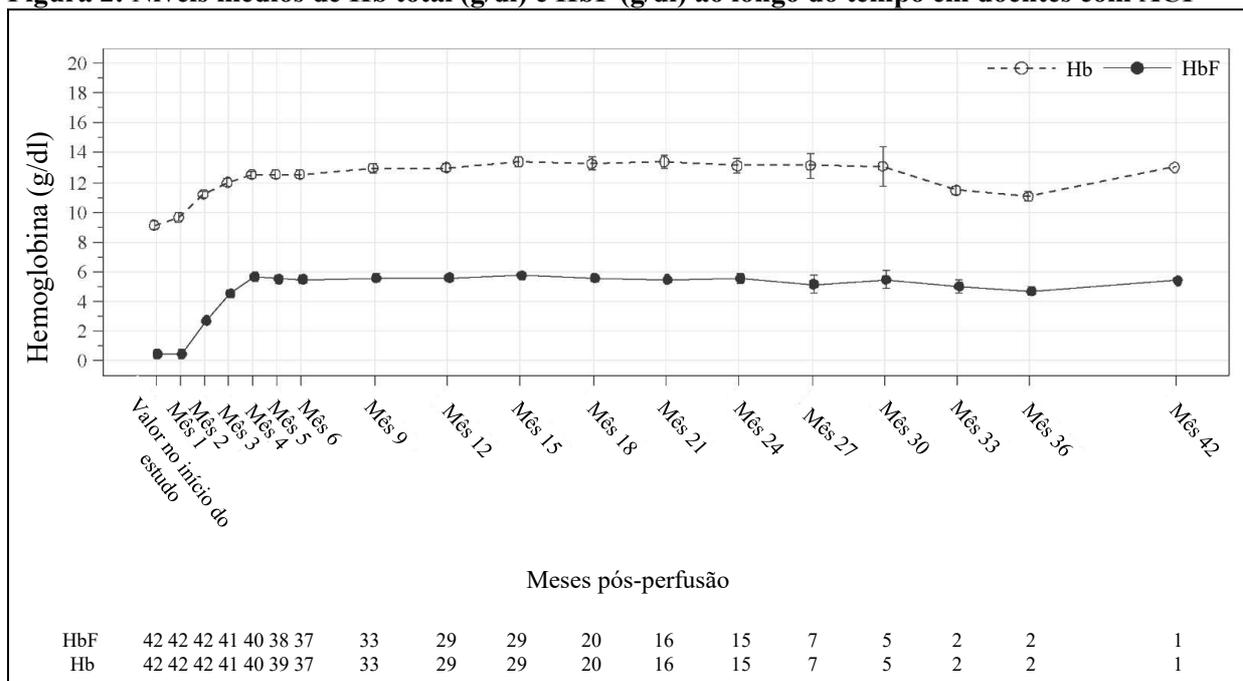
\* Análise interina conduzida com base no corte de dados em abril de 2023.

† N representa o número total de doentes no conjunto primário da eficácia (CPE), um subconjunto do conjunto de análise completo (CAC). O CPE foi definido como todos os doentes que tinham sido perfundidos com Casgevy e seguidos durante, pelo menos, 16 meses após a perfusão. Os indivíduos que tinham menos de 16 meses de seguimento devido a morte ou a descontinuação devido a acontecimentos adversos relacionados com Casgevy ou que receberam transfusões de eritrócitos continuamente durante mais de 12 meses após a perfusão de Casgevy foram também incluídos neste conjunto.

‡ HF12 é definido como nenhuma hospitalização relacionada com CVO graves sustentada durante, pelo menos, 12 meses após a perfusão de Casgevy. A avaliação de HF12 começa 60 dias após a última transfusão de eritrócitos para suporte pós-transplante ou gestão da ACF.

Os níveis de Hb total (g/dl) e HbF (g/dl) ao longo do tempo estão apresentados na Figura 2 para todos os doentes que receberam Casgevy para o tratamento da drepanocitose.

**Figura 2: Níveis médios de Hb total (g/dl) e HbF (g/dl) ao longo do tempo em doentes com ACF**



Os valores médios estão representados na linha, os valores da média +EP e da média - EP estão representados como barras em cada visita. Os números de doentes com valores disponíveis nas visitas correspondentes estão apresentados por baixo da figura.

Foram observados aumentos nos níveis médios (DP) da Hb total logo ao 3.º mês após a perfusão de Casgevy e estes continuaram a aumentar para 12,5 (1,8) g/dl no mês 6 e mantiveram-se daí em diante.

A proporção média (DP) de Hb compreendida por HbF foi de 43,2 % (7,6 %) no mês 6 e manteve-se daí em diante.

Consistente com o aumento dos níveis de HbF, para todos os doentes que receberam a dose, a proporção média (DP) de eritrócitos em circulação que expressaram HbF (células F) no mês 3 foi de 70,4 % (14,0 %) e continuou a aumentar ao longo do tempo até 93,9 % (12,6 %) no mês 6, com os níveis a permanecerem estáveis, daí em diante, indicando uma expressão pancelular sustentada de HbF.

As análises dos subgrupos que avaliaram os efeitos nos subgrupos da idade, sexo, raça ou genótipo nos parâmetros de avaliação relacionados com CVO e os parâmetros hematológicos não sugeriram diferenças devidas a estes fatores.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos realizados com Casgevy em um ou mais subgrupos da população pediátrica na  $\beta$ -talassemia e na drepanocitose (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Casgevy é um medicamento de terapia celular autóloga que consiste em células CD34<sup>+</sup> que foram editadas *ex vivo* utilizando CRISPR/Cas9. A natureza de Casgevy é tal que os estudos convencionais sobre farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não são aplicáveis.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Casgevy é um produto celular de células CD34<sup>+</sup> editadas por tecnologia CRISPR/Cas9; por conseguinte, não foram realizados estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e fertilidade, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

As características toxicológicas foram avaliadas em ratinhos NSG imunodeficientes, irradiados subletalmente, tratados com uma dose de  $3,33 \times 10^7$  células CD34<sup>+</sup> editadas/kg de peso corporal. Não houve evidência de toxicidade ou de tumorigenicidade nos órgãos-alvo, no estudo de 20 semanas.

Os estudos *in vitro* com exagamlogene autotemcel fabricado a partir de dadores saudáveis e doentes não revelaram evidência de edição fora do alvo.

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista de excipientes**

CryoStor CS5 (contém dimetilsulfóxido e dextrano 40)

## 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos a  $\leq -135$  °C.

### Uma vez descongelado

20 minutos à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C).

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Casgevvy tem de ser conservado e transportado na fase de vapor de azoto líquido a  $\leq -135$  °C e tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração ao doente.

O medicamento descongelado não pode voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Casgevvy é fornecido em frascos para injetáveis para criopreservação feitos de copolímero de olefina cíclica. Cada frasco para injetáveis contém 1,5 ml a 20 ml de Casgevvy.

Os frascos para injetáveis são acondicionados numa caixa de cartão. Cada caixa de cartão poderá conter até 9 frascos para injetáveis. A caixa de cartão exterior contém um número variável de frascos para injetáveis de acordo com a dose necessária específica do doente.

Casgevvy é expedido das instalações de fabrico para as instalações de armazenamento do centro de tratamento num recipiente criogénico. Um recipiente criogénico poderá conter múltiplas embalagens, as quais poderão conter múltiplos frascos para injetáveis, todos destinados para um único doente.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Não colher amostras, alterar ou irradiar o medicamento. A irradiação poderá levar à inativação do medicamento.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Casgevvy têm de tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

### Receção e conservação de Casgevvy

- Casgevvy é expedido congelado para o centro de tratamento na fase de vapor de azoto líquido.
- Confirme os identificadores do doente no(s) rótulo(s) do medicamento e na ficha informativa do lote (LIS).
- Conservar na fase de vapor de azoto líquido a  $\leq -135$  °C até estar pronto para descongelar e administrar.

## Preparação antes da administração

### Preparação para a perfusão

- Coordene a hora de descongelação e de perfusão de Casgevy. Confirme a hora de perfusão antecipadamente e ajuste a hora de início da descongelação para que Casgevy esteja disponível para perfusão assim que o doente estiver pronto, uma vez que Casgevy tem de ser administrado no período de 20 minutos após a descongelação do frasco para injetáveis. Descongele e perfunda o conteúdo de um frasco para injetáveis de cada vez.
- Antes de descongelar, confirme se a identidade do doente corresponde à informação do doente no(s) frasco(s) para injetáveis de Casgevy. Não retire os frascos para injetáveis de Casgevy do recipiente criogénico se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente a que se destina.
- A dose de Casgevy poderá estar contida em um ou mais frasco(s) para injetáveis criopreservados específicos para os doentes. Contabilize todos os frascos para injetáveis e confirme se cada frasco para injetáveis se encontra dentro do prazo de validade utilizando a ficha informativa do lote (LIS) que os acompanha.
- Inspeccione o(s) frasco(s) para injetáveis para ver se apresenta(m) fraturas ou rachas antes de descongelar. Se um frasco para injetáveis se apresentar comprometido, não perfunda o seu conteúdo.
- Reúna os consumíveis necessários para a descongelação e retire o medicamento do(s) frasco(s) para injetáveis. Com a exceção do banho-maria, estes consumíveis são de utilização única. Reúna consumíveis suficientes para cada frasco para injetáveis a ser administrado:
  - Banho-maria
  - Compressas com álcool
  - Adaptador para frasco para injetáveis (para permitir uma extração sem agulha)
  - Filtro de 18 micrones de aço inoxidável
  - Seringa de 30 ml com fecho Luer
  - Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (são necessários 5 ml a 10 ml para cada frasco para injetáveis)
  - Seringa de 10 ml com fecho Luer para enxaguamento com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)

### Descongelação dos frascos para injetáveis de Casgevy

- Quando a dose consiste em múltiplos frascos para injetáveis, descongele e administre um frasco para injetáveis de cada vez. Ao descongelar um frasco para injetáveis, os restantes frascos para injetáveis têm de permanecer em criopreservação a  $\leq -135$  °C.
- Descongele cada frasco para injetáveis a 37 °C utilizando um banho-maria. Assegure-se que a temperatura do banho-maria não excede os 40 °C.
- Descongele cada frasco para injetáveis segurando no gargalo do frasco para injetáveis, rodando cuidadosamente em sentido horário e anti-horário. Isto pode demorar entre 10 a 15 minutos.
- Não deixe os frascos para injetáveis sem estarem vigiados durante a descongelação.
- A descongelação fica concluída quando já não houver cristais de gelo visíveis no frasco para injetáveis.
- Retire o frasco para injetáveis do banho-maria imediatamente assim que estiver descongelado.
- O medicamento descongelado deve apresentar-se como uma dispersão celular translúcida, isenta de partículas estranhas.
- Perfunda no período de 20 minutos após a descongelação.
- O medicamento descongelado não pode voltar a ser congelado.

### Administração de Casgevy

Casgevy é apenas para utilização autóloga. A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no(s) frasco(s) para injetáveis de Casgevy. Não perfunda Casgevy se a informação no rótulo específico do doente não corresponder à do doente a que se destina.

A dose de um doente poderá consistir em múltiplos frascos para injetáveis. Todos os frascos para injetáveis têm de ser administrados. Todo o volume de cada frasco para injetáveis fornecido tem de ser perfundido. Se for fornecido mais do que um frasco para injetáveis, administre cada frasco para injetáveis por completo antes de prosseguir com a descongelação e perfusão do frasco para injetáveis seguinte.

#### Encaixe do adaptador para frasco para injetáveis e filtro

- Retire a aba destacável da tampa do frasco para injetáveis; limpe o septo com uma compressa com álcool.
- Retire a tampa do espigão do adaptador.
- Com o polegar e o dedo indicador de ambas as mãos, pressione o adaptador para o interior do septo do frasco para injetáveis, aplicando igual pressão até ouvir um único estalido.
- Puxe o adaptador até sentir que este bloqueou.
- Encaixe o filtro ao adaptador do frasco para injetáveis.

#### Retirar Casgevy do frasco para injetáveis

- Encaixe uma seringa de 30 ml vazia no filtro.
- Retire todo o volume de medicamento do frasco para injetáveis.
- Retire a seringa cheia com medicamento do filtro e ponha de lado.
- Retire 5 – 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para dentro de uma seringa de 10 ml vazia.
- Encaixe a seringa cheia de solução de cloreto de sódio no filtro.
- Injete a solução de cloreto de sódio no frasco para injetáveis de Casgevy e retire a seringa vazia do filtro. Elimine a seringa vazia.
- Encaixe a seringa cheia com o medicamento no filtro.
- Retire o conteúdo do frasco para injetáveis para o interior da seringa do medicamento, depois retire a seringa do filtro.
- O rótulo opcional identificador do medicamento/doente pode ser descolado da ficha informativa do lote (LIS) e afixada na seringa para transporte.

#### Administração de Casgevy através de um cateter venoso central

- Casgevy tem de ser administrado no período de 20 minutos após a descongelação do medicamento.
- Efetue uma confirmação com duas pessoas e uma verificação da identificação do doente à sua cabeceira antes da perfusão de cada frasco para injetáveis.
- Casgevy é administrado na forma de um bólus intravenoso (bólus IV).
- O volume total de Casgevy administrado no período de uma hora não pode exceder 2,6 ml/kg.
- Não utilize um filtro em linha ao perfundir Casgevy.
- Após a administração de cada frasco para injetáveis de Casgevy, irrigue a linha primária com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Repita os passos listados acima para cada frasco para injetáveis restante.

#### Após a administração de Casgevy

- Monitorize os sinais vitais em intervalos de 30 minutos desde o momento da perfusão do primeiro frasco para injetáveis de Casgevy até 2 horas após a perfusão do último frasco para injetáveis de Casgevy.
- Devem ser seguidos os procedimentos padrão para a gestão de doentes após a transplantação de CEH após a perfusão de Casgevy.
- Irradie quaisquer derivados de sangue necessários nos primeiros 3 meses após a perfusão de Casgevy.

- Os doentes não podem doar sangue, órgãos, tecidos ou células em qualquer altura no futuro.

#### Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, é necessário seguir as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Casgevy têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

#### Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Casgevy (resíduos sólidos e líquidos) tem de ser manuseado e eliminado como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1787/001

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 09 de fevereiro de 2024

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Roslin Cell Therapies Limited  
BioCube 2  
Edinburgh BioQuarter  
11 Little France Road  
Edinburgh EH16 4UX  
Reino Unido

Charles River Laboratories Inc.  
4600 East Shelby Drive, Suite 108  
Memphis, TN 38118-7427  
Estados Unidos da América

Lonza Netherlands B.V.  
Urmonderbaan 20 B  
6167 RD Geleen  
Países Baixos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Lonza Netherlands B.V.  
Urmonderbaan 20 B  
6167 RD Geleen  
Países Baixos

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de Casgevy (exagamglógene autotemcel) em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e formato do programa educativo.

O titular da AIM deverá assegurar que em cada Estado Membro onde Casgevy é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que se prevê irão prescrever, utilizar ou supervisionar a administração de Casgevy têm acesso a, e/ou recebem os 2 seguintes pacotes educacionais com o objetivo de salientar os potenciais riscos importantes e identificados de Casgevy. Estes pacotes serão traduzidos nos idiomas locais de modo a garantir que as medidas de mitigação propostas são compreendidas pelos médicos e pelos doentes:

#### **• O Material Educacional para os Médicos consiste em**

- Guia para os profissionais de saúde;
- Resumo das Características do Medicamento;
- Guia para os doentes/prestadores de cuidados;
- Cartão do Doente

#### **• O Pacote de Informação para o Doente consiste em**

- Guia para os doentes/prestadores de cuidados;
- Cartão do Doente;
- Folheto informativo

#### **• O Guia para profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos-chave:**

- O profissional de saúde deverá informar os doentes tratados com Casgevy de que existe um risco importante identificado de enxerto plaquetário retardado e riscos importantes potenciais de insucesso do enxerto de neutrófilos e de oncogénese relacionada com a edição de genes; assim como informação sobre como estes riscos podem ser minimizados.

Ao apresentar Casgevy como opção de tratamento, e antes de se tomar uma decisão sobre o tratamento, o profissional de saúde deverá abordar o tema do risco *versus* o benefício de Casgevy, incluindo o seguinte:

- Enxerto plaquetário retardado
  - As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas e geridas de acordo com as diretrizes padrão e o critério do médico. Deve considerar-se de imediato a determinação do hemograma e outras análises apropriadas se surgirem sintomas clínicos sugestivos de hemorragia.
  - Os doentes devem ser advertidos sobre o risco de enxerto plaquetário retardado, quais os sintomas e sinais para os quais deverão estar atentos que são indicativos de uma hemorragia e a necessidade de procurar assistência médica se tiverem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de hemorragia.
- Insucesso do enxerto de neutrófilos
  - Os doentes devem ser monitorizados em termos de contagens absolutas de neutrófilos e infeções e devem ser tratados de acordo com as diretrizes padrão e o critério do médico. Em caso de insucesso do enxerto de neutrófilos, os doentes devem ser perfundidos com células CD34<sup>+</sup> de resgate não modificadas.
  - Os doentes devem ser advertidos quanto ao facto de que se houver insucesso do enxerto de neutrófilos após o tratamento com Casgevy, terão de receber uma perfusão de células CD34<sup>+</sup> de reforço e não obterão um benefício com o tratamento com Casgevy, e continuarão a estar expostos a possíveis riscos a longo prazo.
- Oncogénese relacionada com a edição de genes
  - A oncogénese relacionada com a edição de genes é um risco teórico. Após o tratamento com Casgevy, os doentes devem ser monitorizados anualmente (incluindo hemogramas completos), de acordo com as diretrizes padrão e o critério médico. No caso de serem colhidas amostras de sangue e de medula óssea para diagnóstico de uma doença maligna hematológica, os profissionais de saúde deverão colher amostras adicionais para análise pelo titular da AIM, para avaliar se existe uma associação entre a doença maligna e o tratamento com Casgevy, caso se venha a confirmar a existência de uma doença maligna.
  - Os doentes deverão ser aconselhados sobre o risco teórico da oncogénese relacionada com a edição de genes e procurar cuidados médicos se houver presença destes sinais e sintomas de mielodisplasia, leucemia e linfoma.
- O profissional de saúde deve fornecer ao doente/prestadores de cuidados um Cartão do Doente e um Guia para os Doentes/Prestadores de Cuidados.
- A informação sobre os efeitos a longo prazo é limitada. Por conseguinte, a participação no estudo a longo prazo, à base de registos, para avaliar os resultados em termos de segurança e eficácia a longo prazo em doentes que receberam Casgevy para o tratamento da TDT ou da ACF, é encorajada. O profissional de saúde deve lembrar os doentes sobre a importância de participarem no estudo de 15 anos à base de registo, para determinar os efeitos a longo prazo, e sobre como obter informações adicionais.
- **O cartão do doente** deverá conter os seguintes elementos-chave:
  - Este cartão serve para informar os profissionais de saúde de que o doente recebeu uma perfusão de Casgevy.
  - O doente deve mostrar o Cartão do Doente a um médico ou enfermeiro sempre que tiver uma consulta médica.
  - O doente deverá realizar análises ao sangue conforme indicado pelo médico.

- O doente deverá procurar aconselhamento médico se surgirem quaisquer sinais de níveis baixos de plaquetas ou de glóbulos brancos: dores de cabeça intensas, formação de nódos negros involgares, hemorragia prolongada ou hemorragia sem lesão (tal como sangrar do nariz, sangrar das gengivas, sangue na urina, nas fezes ou vómito, ou tossir sangue), febre, arrepios ou infeções.
- Os cancros hematológicos são um risco teórico. O doente deve procurar aconselhamento médico se surgirem quaisquer sinais de fadiga, febre inexplicável, suores noturnos, perda de peso inexplicável, infeções frequentes, falta de ar ou inchaço dos gânglios linfáticos.
- **O guia para os doentes/prestadores de cuidados** deverá conter os seguintes elementos-chave:

O guia explica a importância em compreender totalmente o risco-benefício do tratamento com Casgevy e que existe informação limitada sobre os efeitos a longo prazo.

Por conseguinte, antes de se poder tomar uma decisão sobre iniciar a terapêutica, o médico conversará com o doente/prestador de cuidados sobre o seguinte:

- Como reconhecer e minimizar o risco importante identificado de enxerto plaquetário retardado e o risco importante potencial de insucesso do enxerto de neutrófilos, incluindo a necessidade de monitorizar as plaquetas e neutrófilos regularmente com análise ao sangue regulares até estes parâmetros terem voltado para níveis seguros.
  - Explicar que existe um risco teórico de oncogénese relacionada com a edição de genes e a necessidade de monitorização anual.
  - Explicar que, em caso de insucesso do enxerto de neutrófilos após o tratamento com Casgevy, serão perfundidas células de resgate não modificadas e o doente não irá obter qualquer benefício de Casgevy, apesar de continuar a estar exposto aos possíveis riscos a longo prazo.
  - Aconselhar a procurar aconselhamento médico se surgirem quaisquer sinais de plaquetas baixas: dores de cabeça intensas, formação de nódos negros involgares, hemorragia prolongada ou hemorragia sem lesão (tal como sangrar do nariz, sangrar das gengivas, sangue na urina, nas fezes ou vómito, ou tossir sangue).
  - Aconselhar o doente a procurar aconselhamento médico se surgirem quaisquer sinais de níveis baixos de glóbulos brancos: febre, arrepios ou infeções.
  - Uma vez que os cancros hematológicos são um risco teórico, aconselhar o doente a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais de cancros hematológicos, tais como fadiga, febre inexplicável, suores noturnos, perda de peso inexplicável, infeções frequentes, falta de ar ou inchaço dos gânglios linfáticos.
  - O doente irá receber um Cartão do Doente que deverá mostrar a qualquer médico ou enfermeiro em qualquer consulta médica.
  - Informar que existe informação limitada sobre os efeitos a longo prazo de Casgevy e sobre a importância de participar no estudo de 15 anos à base de registo para vigilância a longo prazo.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De modo a caracterizar melhor a segurança e a eficácia a longo prazo do exagamglogene autotemcel em doentes com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) e drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a	31 de dezembro de 2043

12 anos, o titular da AIM deverá conduzir e submeter os resultados de um estudo com base em dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	
---	--

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo 111, um estudo de fase 1/2/3 para avaliar a segurança e a eficácia de uma dose única de exagamglone autotemcel em indivíduos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão.	31 de agosto de 2026
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo 121, um estudo de fase 1/2/3 para avaliar a segurança e a eficácia de uma dose única de exagamglone autotemcel em indivíduos com ACF grave.	31 de agosto de 2026
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo 151, um estudo de fase 3 para avaliar a segurança e a eficácia de uma dose única de exagamglone autotemcel em doentes pediátricos com ACF grave, com idades compreendidas entre os 2 e 11 anos de idade.	31 de dezembro de 2027
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) e drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados interinos do estudo 161, um estudo de fase 3b para avaliar a eficácia e a segurança de uma dose única de exagamglone autotemcel em indivíduos com TDT ou ACF grave.	31 de dezembro de 2027
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados finais do estudo 171, um estudo de fase 3 para avaliar a segurança e a eficácia de uma dose única de exagamglone autotemcel em indivíduos com ACF grave de genótipo $\beta^S/\beta^C$ .	30 de junho de 2032
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) e drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá conduzir e submeter os resultados interinos de um estudo com base em dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	Relatório interino: 31 de dezembro de 2027  Relatórios de progresso: com revisão anual
De modo a confirmar a eficácia e a segurança do exagamglone autotemcel em doentes com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão (TDT) e drepanocitose grave (ACF), com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deverá submeter os resultados interinos do estudo 131, um estudo de seguimento, aberto, a longo prazo, para avaliar a segurança e a eficácia do exagamglone autotemcel durante	Relatórios interinos: 31 de agosto de 2026 e 31

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
15 anos em indivíduos com TDT e ACF grave, que receberam tratamento com exagamnglogene autotemcel em ensaios clínicos anteriores.	de agosto de 2029

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Casgevvy 4 –  $13 \times 10^6$  células/ml dispersão para perfusão  
exagamlogene autotemcel (células CD34<sup>+</sup>)

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Células CD34<sup>+</sup> autólogas, de origem humana, editadas na região potenciadora específica de eritroides do gene *BCL11A*. Cada frasco para injetáveis contém 4 –  $13 \times 10^6$  células/ml.  
Este medicamento contém células de origem humana.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

CryoStor CS5 (contém dimetilsulfóxido e dextrano 40). Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão para perfusão

1,5 ml a 20 ml por frasco para injetáveis

Consultar a ficha informativa do lote para obter o número de frascos para injetáveis e células CD34<sup>+</sup> por frasco para injetáveis para este doente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização por via intravenosa.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Apenas para utilização autóloga.

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem exterior a  $\leq -135$  °C até estar pronto para descongelar e administrar. Não voltar a congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou os resíduos têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1787/001

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

ID do doente:  
Nome próprio:  
Apelido:  
Data de nascimento do doente:  
ID COI:  
Lot  
DIN 1:  
DIN 2:  
DIN 3:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Casgevy 4 –  $13 \times 10^6$  células/ml dispersão para perfusão  
exagamglogene autotemcel (células CD34<sup>+</sup>)  
Apenas para utilização por via intravenosa.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

ID do doente:  
Nome próprio:  
Apelido:  
Data de nascimento do doente:  
ID COI:  
Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,5 ml a 20 ml por frasco para injetáveis  
Consultar a ficha informativa do lote para obter o número de frascos para injetáveis e células  
CD34<sup>+</sup> por frasco para injetáveis para este doente.

**6. OUTROS**

Apenas para utilização autóloga.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE (LIS) INCLUÍDA EM CADA ENVIO PARA UM DOENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Casgevy 4 –  $13 \times 10^6$  células/ml dispersão para perfusão exagamnglogene autotemcel (células CD34<sup>+</sup>)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Células CD34<sup>+</sup> autólogas, de origem humana, editadas na região potenciadora específica de eritroides do gene *BCL11A*. Cada frasco para injetáveis contém 4 –  $13 \times 10^6$  células/ml. Este medicamento contém células de origem humana.

**3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO**

Informação sobre o(s) lote(s) fornecido(s):

Número do lote	COI	SEC	DIN (Lista de todas as colheitas)	Número de frascos para injetáveis	Volume total (ml)	Concentração de CD34 <sup>+</sup> no produto ( $\times 10^6$ células/ml)	Total de células CD34 <sup>+</sup> ( $\times 10^6$ )

	Número de frascos para injetáveis por dose	Dose ( $\times 10^6$ células CD34 <sup>+</sup> /kg)
<b>Total</b>		

**Rótulo(s) da(s) seringa(s) incluídos nesta embalagem:** [Um rótulo de seringa impresso para cada frasco para injetáveis.]

ID do doente: Nome próprio: Apelido: Data de nascimento do doente: ID COI: Lot
---

**4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para utilização por via intravenosa.

**5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Guarde este documento e tenha-o disponível na preparação para a administração de Casgevy.  
Apenas para utilização autóloga.

**6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar os frascos para injetáveis na embalagem exterior a  $\leq -135$  °C até estar pronto para descongelar e administrar. Quando a dose consiste em múltiplos frascos para injetáveis, descongele e administre um frasco para injetáveis de cada vez. Uma vez descongelado, não voltar a congelar.

**7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O LOTE**

EXP

**8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não utilizado ou os resíduos têm de ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

**9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

SEC:  
ID do doente:  
Nome próprio:  
Apelido:  
Data de nascimento do doente:  
COI ID:  
DIN:

**10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1787/001

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente ou prestador de cuidados

### Casgevy 4 - $13 \times 10^6$ células/ml dispersão para perfusão exagamglogene autotemcel (células CD34<sup>+</sup>)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Casgevy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Casgevy
3. Como é feito e administrado Casgevy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Casgevy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Casgevy e para que é utilizado

##### O que é Casgevy

Casgevy é um medicamento de terapia genética, que contém a substância ativa exagamglogene autotemcel.

Casgevy é feito especificamente para si, utilizando as suas próprias células estaminais do seu sangue. As células estaminais do sangue podem transformar-se noutras células, incluindo glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Estas células são recolhidas do seu sangue, depois são geneticamente modificadas e devolvidas a si na forma de transplante num hospital.

##### Para que é utilizado Casgevy

Casgevy é utilizado para tratar:

- **Pessoas com idade igual ou superior a 12 anos, com beta-talassemia** que necessitam de transfusões de sangue regulares (talassemia dependente de transfusões – TDT). As pessoas com TDT não produzem hemoglobina em quantidade suficiente, a qual é uma proteína no sangue que transporta o oxigénio pelo corpo, devido a um defeito num gene. Esta insuficiência provoca a anemia e estas pessoas precisam de transfusões de sangue regulares.
- **Pessoas com idade igual ou superior a 12 anos, com anemia de células falciformes (ACF)** que têm crises dolorosas frequentes (chamadas crises vaso-oclusivas ou CVO). Os doentes com ACF apresentam uma forma de hemoglobina diferente (hemoglobina de células falciformes ou HbS) em relação às outras pessoas, devido a um defeito num gene. A HbS leva a glóbulos vermelhos com uma forma anormal em foice que se juntam, não se conseguindo deslocar facilmente através dos vasos sanguíneos. Isto pode levar ao bloqueio dos vasos sanguíneos causando CVO.

##### Como funciona Casgevy

Casgevy funciona ao aumentar a produção de um tipo especial de hemoglobina chamada hemoglobina F (*hemoglobina fetal* ou HbF). A presença de mais HbF melhora a produção e função dos glóbulos vermelhos. Por isso, as pessoas com TDT poderão não precisar de transfusões de sangue e as pessoas com anemia de células falciformes poderão não ter CVO.

## 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Casgevy

### Casgevy não lhe pode ser administrado:

- se tem **alergia ao exagamglogene autotemcel** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem **alergia a qualquer um dos componentes** dos medicamentos que lhe serão administrados para o preparar para o tratamento com Casgevy (ver secção 3).

**Informe o seu médico imediatamente** se qualquer uma destas situações se aplicar a si ou se não tiver a certeza. O tratamento não lhe será administrado se for alérgico a qualquer um destes medicamentos.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Casgevy.

#### Antes do tratamento com Casgevy:

- Receberá **dois outros tipos de medicamentos** antes de lhe ser administrado Casgevy. Para obter mais informações sobre estes medicamentos, ver secção 3.
  - **Medicamento(s) de mobilização** para deslocar as células estaminais do sangue da sua medula óssea para a corrente sanguínea, para que as mesmas possam ser colhidas para produzir Casgevy. Este passo demorará 2-6 dias.
  - **O medicamento de condicionamento** é-lhe administrado pouco antes de lhe ser administrado Casgevy. Isto cria espaço na medula óssea para que novas células do sangue possam crescer após o tratamento com Casgevy.
- O médico conversará consigo sobre o **possível impacto do medicamento de condicionamento sobre a fertilidade**. Ver abaixo sob “*Fertilidade nos homens e nas mulheres*”.
- Em pessoas com ACF, pode ser mais difícil deslocar as células estaminais do sangue da medula óssea para o sangue, para assim as recolher, em comparação com as pessoas com TDT. Por conseguinte, poderão ser necessárias mais mobilizações e colheitas em pessoas com ACF do que em pessoas com TDT.

#### Após o tratamento com Casgevy:

- Terá menos células no sangue durante algum tempo, até Casgevy se consolidar na sua medula óssea. Isto inclui:
  - Níveis baixos de plaquetas (as células que ajudam o sangue a coagular). Os níveis baixos de plaquetas poderão causar hemorragias.  
**Informe o seu médico imediatamente** se apresentar qualquer um destes sinais de níveis baixos de plaquetas: dores de cabeça intensas, formação anormal de nódoas negras, hemorragias prolongadas ou hemorragias sem lesão, tal como sangrar do nariz, sangrar das gengivas, sangue na urina, nas fezes, ou vomitar ou tossir sangue.
  - Níveis baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos, que geralmente previnem as infeções). Os níveis baixos de neutrófilos poderão aumentar a probabilidade de infeções.  
**Informe o seu médico imediatamente** se apresentar qualquer um destes sinais de níveis baixos de glóbulos brancos: febre, arrepios ou outros sinais de infeções, tais como dor de garganta, tosse ou falta de ar, dor ou ardor ao urinar, ou urinar com frequência, ou diarreia.
- O seu médico irá monitorizar os níveis das células no seu sangue e prestar-lhe tratamento, conforme seja necessário. O médico irá dizer-lhe quando as suas plaquetas e neutrófilos voltarem para níveis seguros.
- O médico irá monitorizar os níveis das células no seu sangue e a sua saúde em geral para ajudar os investigadores a compreender os efeitos a longo prazo de Casgevy.
- Em alguns doentes, os níveis de hemoglobina poderão estar mais baixos do que seria normalmente esperado para a sua idade e sexo.

- Após o tratamento com Casgevy, existe um risco teórico de cânceros do sangue (mielodisplasia, leucemia ou linfoma), embora este risco não tenha sido observado em estudos com Casgevy. O seu médico irá monitorizá-lo, pelo menos, uma vez por ano, durante 15 anos, para despistar quaisquer sinais de cânceros do sangue.
- Os componentes de Casgevy chamados dimetilsulfóxido (DMSO), dextrano 40 e Cas9 poderão causar reações alérgicas graves. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo para despistar sinais e sintomas de uma reação alérgica, tanto durante como após o tratamento com Casgevy. Ver também a secção 2 “Casgevy contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)”.
- Casgevy é analisado para ver se há presença de micróbios infecciosos, mas continua a haver um pequeno risco de infeção. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo para despistar sinais e sintomas de infeções e prestar-lhe tratamento, conforme seja necessário.
- Depois do tratamento com Casgevy, **não pode doar** sangue, órgãos, tecidos ou células.
- Casgevy é feito a partir das suas próprias células e é administrado apenas a si. A informação sobre os medicamentos à base de células tem de ser guardada durante 30 anos no hospital onde receber o tratamento. A informação que guardarem incluirá o seu nome, o nome do medicamento e o(s) número(s) do(s) lote(s) de Casgevy que recebeu.

#### Se o tratamento com Casgevy não puder ser concluído ou não for bem sucedido

Se Casgevy não puder ser administrado a seguir ao medicamento de condicionamento, ou se as células estaminais do sangue modificadas não estabilizarem no corpo, o médico poderá decidir dar-lhe uma injeção numa veia que contém as suas células de resgate (as suas células estaminais do sangue originais não tratadas) que foram colhidas e conservadas antes do início do tratamento (ver secção 3). Se lhe forem administradas células de resgate, não terá qualquer benefício com o tratamento e continuará a precisar de tratamento para a TDT ou ACF.

#### **Crianças com menos de 12 anos de idade**

Casgevy não deve ser administrado a crianças com menos de 12 anos de idade. Desconhece-se ainda se Casgevy é seguro e eficaz nestas crianças.

#### **Outros medicamentos e Casgevy**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Não tome medicamentos que retiram ferro do seu corpo** (agentes quelantes, tais como a deferoxamina, deferiprona e/ou deferasirox) durante, pelo menos, 7 dias antes de lhe ser administrado o medicamento de condicionamento. O seu médico irá dizer-lhe se e quando é que poderá começar a tomar estes medicamentos após o tratamento com Casgevy.

**Não tome outros medicamentos para a anemia de células falciformes** (tais como hidroxíureia/hidroxycarbamida, crizanlizumab ou voxelotor) durante, pelo menos, 8 semanas antes de receber os medicamentos de mobilização e de condicionamento. O seu médico irá dizer-lhe se, e quando é que poderá começar a tomar estes medicamentos após o tratamento com Casgevy.

As **vacinas chamadas “vacinas vivas”** não podem ser administradas durante 6 semanas antes de o medicamento de condicionamento utilizado para preparar para o tratamento com Casgevy, nem após o tratamento, enquanto o seu sistema imunitário (o sistema de defesa do seu organismo) estiver a recuperar. Fale com o seu médico se precisar de receber alguma **vacina**.

#### **Gravidez**

**Este tratamento não pode ser administrado durante a gravidez** devido aos possíveis efeitos do medicamento de condicionamento. Desconhecem-se os efeitos de Casgevy nas mulheres grávidas. Fale com o seu médico sobre a gravidez depois de receber Casgevy.

Se está grávida ou se pensa estar grávida após o tratamento com Casgevy, **fale com o seu médico imediatamente.**

Se for uma mulher com potencial para engravidar, **terá de fazer um teste de gravidez** antes de iniciar os medicamentos de mobilização e de condicionamento para assegurar que não está grávida.

#### **Contraceção nos homens e nas mulheres**

Se for uma mulher com potencial para engravidar ou um homem com capacidade para conceber uma criança, **tem de utilizar um método contraceutivo eficaz** desde o início do tratamento de mobilização e **durante, pelo menos, 6 meses** depois de receber Casgevy. Fale com o seu médico sobre quais os métodos contraceptivos considerados apropriados.

#### **Amamentação**

**A amamentação tem de ser interrompida durante o condicionamento** devido aos possíveis efeitos do medicamento de condicionamento. Desconhece-se se os componentes de Casgevy conseguem passar para o leite humano. O seu médico conversará consigo sobre o benefício da amamentação para o seu bebé *versus* os potenciais riscos do tratamento.

#### **Fertilidade nos homens e nas mulheres**

Poderá não lhe ser possível engravidar enquanto mulher, ou conceber uma criança enquanto homem, depois de ter recebido o medicamento de condicionamento. **Deve conversar com o seu médico sobre as suas opções antes do tratamento.** Estas poderão incluir conservar o material de reprodução (por exemplo, os óvulos, espermatozoides) para utilizar no futuro.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O medicamento de mobilização e os medicamentos de condicionamento utilizados antes do tratamento com Casgevy poderão causar tonturas e fadiga. Se sentir tonturas, cansaço ou se não se sentir bem, não conduza, utilize máquinas nem participe em atividades que exijam que esteja atento.

#### **Casgevy contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)**

Este medicamento contém aproximadamente 5,3-70 mg de sódio (principal componente do sal de mesa) por frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,3%-4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. O número total de frascos para injetáveis que compreende uma dose varia de acordo com o doente.

Este medicamento contém aproximadamente 50 mg de DMSO por ml. Ver secção 2 “Advertências e precauções”.

### **3. Como é feito e administrado Casgevy**

Casgevy é administrado apenas uma vez.

Casgevy só pode ser administrado num centro de tratamento autorizado (hospital especializado) por médicos com experiência em transplantes de células estaminais e no tratamento de doentes com doenças do sangue, tais como a TDT e a ACF.

**PASSO 1:** Antes do tratamento com Casgevy, um médico irá dar-lhe um **medicamento de mobilização**. Este medicamento desloca as células estaminais do sangue da sua medula óssea para a corrente sanguínea. As células são então colhidas num aparelho que separa as diferentes células do sangue (chama-se a isto *aférese*). Todo este passo poderá dar-se mais do que uma vez. Cada passo de colheita demora cerca de uma semana.

São também colhidas “**células de resgate**”, as quais são conservadas no hospital. Estas são as suas células estaminais existentes no seu sangue e são mantidas não tratadas para o caso de haver um

problema durante o processo de tratamento. Ver acima na secção 2, “*Se o tratamento com Casgevy não puder ser concluído ou não for bem sucedido*”.

**PASSO 2:** As suas células estaminais do sangue serão enviadas para o local de fabrico onde serão **utilizadas para produzir Casgevy**. Poderá demorar até 6 meses entre a altura em que as suas células são colhidas, e o fabrico e os testes de Casgevy, antes de este ser enviado de volta para o seu médico.

**PASSO 3:** Pouco antes do seu transplante de células estaminais, o médico irá dar-lhe um **medicamento de condicionamento** no hospital. Este passo demora cerca de 2 a 6 dias e irá prepará-lo para o tratamento ao remover as células da medula óssea, para que possam ser substituídas pelas células modificadas em Casgevy. Depois de receber este medicamento, o número de células no seu sangue irá cair para níveis muito baixos (ver secção 4). Nesta altura, ficará no hospital até depois da perfusão de Casgevy.

**PASSO 4:** Ser-lhe-á dado um ou mais frascos para injetáveis de Casgevy na forma de uma injeção numa veia, através de um cateter venoso central. Os cateteres venosos centrais são tubos finos e flexíveis, que são inseridos por um médico numa veia de grandes dimensões para aceder à sua corrente sanguínea. Os riscos dos cateteres consistem em infeções e na formação de coágulos de sangue. O médico e os enfermeiros irão monitorizá-lo para despistar quaisquer complicações relacionadas com o cateter venoso central. Poderá demorar algumas horas até todas as injeções serem administradas. Depois de lhe ser administrado Casgevy, ficará no hospital para que a equipa de cuidados de saúde possa monitorizar cuidadosamente a sua recuperação. Isto pode levar, aproximadamente, 2 meses, mas os tempos podem variar. Um médico irá decidir quando é que pode voltar para casa.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis estão relacionados com o medicamento de mobilização e com o medicamento de condicionamento. Deve também ler os folhetos informativos destes medicamentos.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis graves nos primeiros dias ou semanas após o tratamento, mas podem também desenvolver-se muito mais tarde.

- Dor na parte superior direita do abdómen por baixo das costelas, amarelecimento dos olhos ou da pele, aumento de peso rápido, inchaço dos braços, pernas e abdómen e dificuldade em respirar.  
**Estes poderão ser sinais de um problema grave no fígado** chamada doença venoclusiva.
- Dores de cabeça intensas, formação anormal de nódos negros, hemorragias prolongadas ou hemorragias sem lesão, tais como sangrar do nariz, sangrar das gengivas, sangue na urina, nas fezes, ou vomitar ou tossir sangue.  
**Estes poderão ser sinais de trombocitopenia, níveis baixos de plaquetas**, o que pode reduzir a capacidade do sangue para coagular e pode levar a hemorragias.
- Febre, arrepios ou infeções.  
**Estes poderão ser sinais de neutropenia, níveis baixos de glóbulos brancos no seu sangue**, chamados neutrófilos, que combatem as infeções.

**Informe o seu médico imediatamente** se tiver qualquer um dos efeitos indesejáveis indicados acima.

#### **Outros efeitos indesejáveis que ocorrem com o medicamento de mobilização e a colheita de células**

**Muito frequentes** (poderão afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- enjoos (náuseas)
- vómitos
- dores de cabeça

- dores de barriga
- dor nos ossos ou nos músculos

**Frequentes** (poderão afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- doença dos pulmões com sintomas de dor súbita no peito, febre, dificuldade em respirar e sinais de acumulação de líquido nos pulmões num raio-x do tórax, que ocorre na anemia de células falciformes (síndrome torácica aguda)
- crise de células falciformes dolorosa (anemia de células falciformes com crise)
- febre
- níveis elevados de glóbulos brancos (leucocitose)
- diarreia
- dor na boca e na garganta
- dormência na boca
- dor nas articulações
- dor em geral
- sensação de cansaço
- níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia)
- níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia)
- níveis altos de fosfato no sangue (hiperfosfatemia)

**Outros efeitos indesejáveis que ocorrem com o medicamento de condicionamento**

**Muito frequentes** (poderão afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- febre durante um período de números baixos de neutrófilos (um tipo de glóbulos brancos) (neutropenia febril)
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos (linfopenia)
- níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia)
- níveis elevados de fosfato no sangue (hiperfosfatemia)
- níveis baixos de magnésio no sangue (hipomagnesemia)
- níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia)
- retenção de líquidos
- dores de cabeça
- febre
- sensação de cansaço
- sangrar do nariz
- enjoos (náuseas)
- vômitos
- dor de barriga
- inflamação do revestimento do estômago
- prisão de ventre
- diarreia
- dor na boca ou na garganta
- inflamação das membranas mucosas, como nas gengivas (mucosite)
- diminuição do apetite
- perda de peso
- dor nos ossos ou nos músculos
- pele seca
- pele escamosa
- descoloração da pele e das unhas
- pequenas manchas de sangue sob a pele
- erupção na pele
- perda de cabelo (alopecia)

- níveis elevados de bilirrubina no sangue, um produto de degradação dos glóbulos vermelhos que causa o amarelecimento da pele e dos olhos (hiperbilirrubinemia)
- aumento dos níveis de uma enzima no fígado (alanina aminotransferase)

### **Frequentes** (poderão afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- conjunto de sintomas tipo pneumonia, tais como febre, arrepios, tosse e dificuldade em respirar; problemas que ocorrem sem quaisquer sinais de infecção nos pulmões (síndrome de pneumonia idiopática)
- incapacidade dos pulmões em fornecer oxigênio ao seu sangue (insuficiência respiratória)
- dificuldade em respirar
- infecção no sangue (sépsis)
- infecção no sangue causada pela bactéria *Klebsiella* (sépsis por *Klebsiella*)
- infecção no pulmão (pneumonia)
- infecção na boca causada por um fungo (candidíase oral)
- infecção dos folículos capilares (foliculite)
- aumento da frequência cardíaca (taquicardia)
- aumento dos níveis das enzimas do fígado no sangue (aspartato aminotransferase, gama-glutamilttransferase)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- níveis baixos de oxigênio no sangue (hipoxia)
- aumento do tamanho do fígado
- aumento do tamanho do baço
- lesão nos nervos dos braços e/ou das pernas, o que causa dor ou dormência, ardor e formigamentos (neuropatia periférica)
- problemas nos nervos que provoca dor ou dormência, sensação de ardor e formigamento (neuropatia sensorial periférica)
- dor nos nervos
- problemas com o paladar
- visão turva
- olhos secos
- afrontamentos
- tosse
- indigestão
- doença na qual o ácido do estômago sobe acima do estômago e passa para o esôfago, o tubo que liga a boca ao estômago (doença de refluxo gastroesofágico)
- sangrar das gengivas (hemorragia gengival)
- dor de garganta
- dificuldade ao engolir
- inflamação do intestino grosso, causando dor e diarreia (colite)
- inflamação do esôfago (esofagite)
- sangue no vômito
- hemorragia retal
- inflamação do estômago e dos intestinos
- úlceras na boca
- dor em geral
- dor ao urinar
- sangue na urina
- ausência de menstruação
- hemorragias entre períodos menstruais
- menstruação irregular
- dor na vulva e na vagina
- menopausa precoce
- aumento de peso
- formação de nódos negros

- comichão
- vermelhidão da pele
- cortes ou arranhões na pele
- níveis baixos de todos os tipos de células do sangue (pancitopenia)
- níveis baixos de reticulócitos, um tipo de glóbulo vermelho imaturo (reticulocitopenia)
- hemorragia numa zona do cérebro relacionada com o equilíbrio e coordenação (hemorragia do cerebelo)
- acumulação anormal de líquido que rodeia o cérebro e a espinal medula (hidrocéfalo)
- níveis baixos de albumina, uma proteína do sangue (hipoalbuminemia)
- níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia)
- dor nas articulações
- um período de tempo mais longo para o seu sangue coagular
- um nível mais elevado de um indicador de inflamação (proteína c reativa)
- um período de tempo mais longo para que as células transplantadas comecem a crescer e a produzir células do sangue normais (enxerto retardado)

### **Outros efeitos indesejáveis que ocorrem com Casgevy**

#### **Frequentes** (poderão afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- alteração do sistema imunitário (linfocitose hemofagocítica) na qual certos tipos de glóbulos brancos (histiócitos e linfócitos) se acumulam nos órgãos, causando um excesso de inflamação e destruição de tecidos. Os sintomas poderão incluir uma febre que não é devida a uma infeção e que não responde a antibióticos, um aumento do fígado e/ou do baço, erupção na pele, problemas respiratórios, formação de nódos negros com facilidade, tensão arterial baixa, anomalias nos rins e problemas de coração
- dificuldade em respirar, o que poderá exigir oxigénio para o ajudar a respirar, por vezes com dor no peito, febre, arrepios ou tosse (síndrome de dificuldade respiratória aguda)
- conjunto de sintomas tipo pneumonia, tais como febre, arrepios, tosse e problemas respiratórios, que ocorrem sem quaisquer sinais de infeção nos pulmões (síndrome de pneumonia idiopática)
- aumento da frequência cardíaca (*taquicardia*)
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- níveis baixos de glóbulos brancos (leucopenia)
- níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia)
- dores de cabeça
- sensações como dormência, formigueiro ou picadas (parestesia)
- sangrar do nariz
- erupção na pele
- pequenas manchas vermelhas sob a pele
- febre
- arrepios
- período de tempo mais prolongado para as células transplantadas começarem a crescer e a produzir células do sangue normais (enxerto retardado)
- acontecimentos tais como arrepios e aumento da frequência cardíaca na altura em que lhe é administrado Casgevy (reações relacionadas com a perfusão)

**Informe o seu médico ou enfermeiro** se tiver qualquer um destes efeitos indesejáveis. **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente** se qualquer um destes efeitos indesejáveis se agravar.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Casgevy**

A informação que se segue destina-se apenas a médicos e enfermeiros.

Dado que este medicamento será administrado por um médico ou enfermeiro qualificado, estes serão responsáveis pela conservação correta do medicamento antes e durante a sua utilização, assim como pela sua eliminação correta.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em cada frasco para injetáveis.

Conservar congelado, a uma temperatura igual ou inferior a  $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante um máximo de dois anos. Manter o(s) frasco(s) para injetáveis na embalagem exterior até estar(em) pronto(s) para descongelar. Descongelar um frasco para injetáveis de cada vez. Não descongelar até estar pronto para perfundir. Não voltar a congelar depois de ter sido descongelado. Uma vez descongelado, conservar à temperatura ambiente ( $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e perfundir no período de 20 minutos.

Este medicamento contém células de sangue humano. O medicamento não usado tem de ser eliminado de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Casgevy**

- A substância ativa é o exagamglogene autotemcel. Cada ml de Casgevy contém  $4-13 \times 10^6$  células (células estaminais do sangue).
- Os outros componentes são uma solução utilizada para preservar as células congeladas, que contém sódio, dimetilsulfóxido (DMSO) e dextrano 40. Ver secção 2 “O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Casgevy”.

### **Qual o aspeto de Casgevy e conteúdo da embalagem**

Casgevy é uma dispersão para perfusão semitransparente. Casgevy é fornecido em frascos para injetáveis contendo 1,5 ml a 20 ml. Um ou mais frascos para injetáveis são acondicionados numa embalagem exterior. Uma embalagem exterior poderá conter até 9 frascos para injetáveis. O número de frasco para injetáveis é específico para a dose de cada doente. A sua dose poderá consistir em múltiplos frascos para injetáveis e embalagens exteriores.

O seu nome e data de nascimento, assim como a informação codificada que o identifica como o recipiente a que se destina, estão impressos em cada embalagem exterior e frasco para injetáveis.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Lonza Netherlands B.V.  
Urmonderbaan 20 B  
6167 RD Geleen  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

---

## **Apenas para profissionais de saúde**

### **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

#### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Casgevy destina-se exclusivamente para utilização autóloga. Não colher amostras, alterar ou irradiar o medicamento. A irradiação poderá levar à inativação do medicamento.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiem Casgevy têm de tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

#### **Receção e conservação de Casgevy**

- Casgevy é expedido para o centro de tratamento num recipiente criogénico.
- Confirme os identificadores do doente no(s) rótulo(s) do medicamento e na ficha informativa do lote (LIS).
- Conservar na fase de vapor de azoto líquido a  $\leq -135$  °C até estar pronto para descongelar e administrar.

#### **Preparação antes da administração**

- Coordene a hora de descongelação e de perfusão de Casgevy. Confirme a hora de perfusão antecipadamente e ajuste a hora de início da descongelação para que Casgevy esteja disponível para perfusão assim que o doente estiver pronto, uma vez que Casgevy tem de ser administrado no período de 20 minutos após a descongelação do frasco para injetáveis. Descongele e perfunda um frasco para injetáveis de cada vez.
- Antes de descongelar, confirme se a identidade do doente corresponde à informação do doente no(s) frasco(s) para injetáveis de Casgevy. Não descongele os frascos para injetáveis de Casgevy se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente a que se destina.
- A dose de Casgevy poderá estar contida em um ou mais frasco(s) para injetáveis criopreservados específicos para o doente. Contabilize todos os frascos para injetáveis e confirme se cada frasco para injetáveis se encontra dentro do prazo de validade utilizando a ficha informativa do lote (LIS) que os acompanha.
- Reúna os consumíveis necessários para a descongelação e retire o medicamento do(s) frasco(s) para injetáveis. Com a exceção do banho-maria, estes consumíveis são de utilização única. Reúna consumíveis suficientes para cada frasco para injetáveis a ser administrado:
  - Banho-maria
  - Compressas com álcool
  - Adaptador para frasco para injetáveis (para permitir uma extração sem agulha)
  - Filtro de 18 micrones de aço inoxidável
  - Seringa de 30 ml com fecho Luer
  - Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (são necessários 5 ml a 10 ml para cada frasco para injetáveis)
  - Seringa de 10 ml com fecho Luer para enxaguamento com solução de cloreto de sódio

#### **Descongelação dos frascos para injetáveis de Casgevy**

- Quando a dose consiste em múltiplos frascos para injetáveis, descongele e administre um frasco para injetáveis de cada vez. Ao descongelar um frasco para injetáveis, os restantes frascos para injetáveis têm de permanecer em criopreservação a  $\leq -135$  °C.
- Descongele cada frasco para injetáveis a 37 °C utilizando um banho-maria. Assegure-se que a temperatura do banho-maria não excede os 40 °C.

- Descongele cada frasco para injetáveis segurando no gargalo do frasco para injetáveis, rodando cuidadosamente em sentido horário e anti-horário. Isto pode demorar entre 10 a 15 minutos. Não deixe os frascos para injetáveis sem estarem vigiados durante a descongelação.
- A descongelação fica concluída quando já não houver cristais de gelo visíveis no frasco para injetáveis.
- Retire o frasco para injetáveis do banho-maria imediatamente assim que estiver descongelado.
- O medicamento descongelado deve apresentar-se como uma dispersão celular translúcida isenta de partículas estranhas.
- Perfunda no período de 20 minutos após a descongelação.
- O medicamento descongelado não pode voltar a ser congelado.

### Administração de Casgevy

**Casgevy é apenas para utilização autóloga.** A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no(s) frasco(s) para injetáveis de Casgevy. Não perfunda Casgevy se a informação no rótulo específico do doente não corresponder à do doente a que se destina.

**A dose de um doente poderá consistir em múltiplos frascos para injetáveis.** Todos os frascos para injetáveis têm de ser administrados. Todo o volume de cada frasco para injetáveis fornecido tem de ser perfundido. Se for fornecido mais do que um frasco para injetáveis, **administre cada frasco para injetáveis por completo antes de prosseguir com a descongelação e perfusão do frasco para injetáveis seguinte.**

#### 1. Encaixe do adaptador do frasco para injetáveis e filtro

- Retire a aba destacável da tampa do frasco para injetáveis; limpe o septo com uma compressa com álcool.
- Retire a tampa do espigão do adaptador.
- Com o polegar e o dedo indicador de ambas as mãos, pressione o adaptador para o interior do septo do frasco para injetáveis, aplicando igual pressão até ouvir um único estalido.
- Puxe o adaptador até sentir que este bloqueou.
- Encaixe o filtro ao adaptador do frasco para injetáveis.

#### 2. Retirar Casgevy do frasco para injetáveis

- Encaixe uma seringa de 30 ml vazia no filtro.
- Retire todo o volume de medicamento do frasco para injetáveis.
- Retire a seringa cheia com medicamento do filtro e ponha de lado.
- Retire 5 – 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para dentro de uma seringa de 10 ml vazia.
- Encaixe a seringa cheia de solução de cloreto de sódio no filtro.
- Injete a solução de cloreto de sódio no frasco para injetáveis de Casgevy e retire a seringa vazia do filtro. Elimine a seringa vazia.
- Encaixe a seringa cheia com o medicamento no filtro.
- Retire o conteúdo do frasco para injetáveis para o interior da seringa do medicamento, depois retire a seringa do filtro.
- O rótulo opcional identificador do medicamento/doente pode ser descolado da ficha informativa do lote (LIS) e afixada na seringa para transporte.

#### 3. Administração de Casgevy através de um cateter venoso central

- Casgevy tem de ser administrado no período de 20 minutos após a descongelação do medicamento.
- Efetue uma confirmação com duas pessoas e uma verificação da identificação do doente à sua cabeceira antes da perfusão de cada frasco para injetáveis.

- Casgevy é administrado na forma de um bólus intravenoso.
- O volume total de Casgevy administrado no período de uma hora não pode exceder 2,6 ml/kg.
- Não utilize um filtro em linha ao perfundir Casgevy.
- Após a administração de cada frasco para injetáveis de Casgevy, irrigue a linha primária com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Repita os passos listados acima para cada frasco para injetáveis restante.

### **Medidas a tomar em caso de exposição acidental**

Em caso de exposição acidental, é necessário seguir as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Casgevy têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

### **Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento**

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Casgevy (resíduos sólidos e líquidos) tem de ser manuseado e eliminado como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.