

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Casgevy 4 - 13×10^6 celule/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Casgevy (exagamglogen autotemcel) este o populație celulară, bogată în celule CD34⁺ autologe, modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice și progenitoare (HSPC) editate *ex vivo* prin CRISPR/Cas9 în regiunea enhancer specifică eritroidei a genei *BCL11A*.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon de Casgevy specific pacientului conține exagamglogen autotemcel la o concentrație în funcție de lot dintr-o populație celulară, bogată în celule CD34⁺ autologe, modificate genetic. Medicamentul este ambalat într-unul sau mai multe flacoane care conțin, cumulativ, o dispersie perfuzabilă de $4-13 \times 10^6$ celule/ml celule, predominant CD34⁺, viabile, suspendată într-o soluție de crioconservare.

Fiecare flacon conține între 1,5 și 20 ml de dispersie perfuzabilă.

Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv numărul de flacoane (vezi pct. 6) care trebuie administrat, sunt prezentate în Fișa de informații a lotului (FIL) localizată în interiorul capacului criorecipientului utilizat pentru transport.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține 50 mg de dimetilsulfoxid (DMSO) per ml.

Acest medicament conține 3,5 mg de sodiu per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

O dispersie perfuzabilă celulară translucidă, care nu conține particule străine.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

β-talasemie

Casgevy este indicat pentru tratamentul β-talasemiei dependente de transfuzii (TDT) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, pentru care transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este adecvat și

nu este disponibil un donator de CSH înrudit compatibil în ceea ce privește antigenul leucocitelor umane (HLA).

Anemie falciformă

Casgevy este indicat pentru tratamentul anemiei falciforme (AFC) severe la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu crize vaso-ocluzive (CVO) recurente, pentru care transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este adecvat și nu este disponibil un donator de CSH înrudit compatibil în ceea ce privește antigenul leucocitelor umane (HLA).

4.2 Doze și mod de administrare

Casgevy trebuie administrat într-un centru de tratament autorizat, de către un medic cu experiență în transplantul de CSH și în tratamentul pacienților cu β -hemoglobinopatii și pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament.

Înainte de inițierea mobilizării, aferezei și condiționării mieloablative, confirmați că transplantul de celule stem hematopoietice este adecvat pentru pacient.

Doze

Casgevy este destinat utilizării autologe (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o doză unică care conține o dispersie perfuzabilă de celule CD34⁺ viabile în unul sau mai multe flacoane.

Doza minimă recomandată de Casgevy este de 3×10^6 celule CD34⁺/kg de greutate corporală.

Pentru informații suplimentare referitoare la doză, consultați Fișa de informații a lotului (FIL).

Mobilizare și afereză

Pacienții trebuie să fie supuși unei mobilizări de CSHP CD34⁺ urmată de afereză pentru a izola celulele CD34⁺ în vederea fabricării medicamentului.

Maximizați recoltarea celulelor CD34⁺ pentru fabricarea produsului în timpul fiecărui ciclu de mobilizare și afereză. Efectuați recoltarea celulelor pentru fabricarea produsului în două zile consecutive per ciclu, dacă este tolerată din punct de vedere clinic. Pentru fabricarea produsului se recomandă o țintă de recoltare totală de cel puțin 20×10^6 celule CD34⁺/kg. Celulele recoltate trebuie trimise pentru fabricarea produsului chiar dacă nu se atinge ținta de recoltare totală. În plus, este necesar să se recolteze cel puțin 2×10^6 celule CD34⁺/kg pentru celulele de salvare nemodificate de rezervă. O a treia zi de recoltare a celulelor poate fi utilizată pentru a obține celule de salvare de rezervă, dacă este necesar.

În cazul în care doza minimă de Casgevy nu este atinsă după fabricarea inițială a medicamentului, pacientul va trebui să se supună unor cicluri suplimentare de mobilizare și afereză pentru a obține mai multe celule în vederea fabricării de medicament suplimentar. Fiecare ciclu de mobilizare și afereză trebuie să fie separat de un interval de cel puțin 14 zile.

Este necesară recoltarea de rezervă de $\geq 2 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg pentru celule nemodificate de salvare, care trebuie să fie recoltate de la pacient și să fie crioconservate înainte de condiționarea mieloablative și de perfuzia cu Casgevy.

Celulele nemodificate pot fi necesare pentru tratamentul de salvare în oricare dintre următoarele condiții: compromiterea Casgevy după inițierea condiționării mieloablative și înainte de perfuzia cu Casgevy; eșecul grefării neutrofilelor; sau pierderea grefării după perfuzia cu Casgevy.

Vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei de mobilizare utilizate în studiul clinic. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul (medicamentele) de mobilizare înainte de tratamentul cu Casgevy.

β -talasemie

Înainte procedurii de afereză, se recomandă ca pacienților să li se administreze transfuzie(ii) de eritrocite (RBC) cu scopul de a menține concentrația hemoglobinei (Hb) totale ≥ 11 g/dl.

Anemie falciformă

Înainte procedurii de afereză, se recomandă ca pacienții să efectueze un schimb eritrocitar sau transfuzie(ii) simplă(e) cu scopul de a menține concentrațiile hemoglobinei S (HbS) $< 30\%$ din Hb totală, menținând în același timp concentrația Hb totale ≤ 11 g/dl.

Terapiile modificatoare de boală (de exemplu, hidroxiuree/hidroxycarbamidă, crizanlizumab, voxelotor) trebuie întrerupte cu 8 săptămâni înainte de începerea planificată a mobilizării și condiționării.

Nu trebuie să se administreze factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) pentru mobilizare la pacienții cu anemie falciformă.

Condiționare pretratament

Condiționarea mieloablative completă trebuie să fie administrată înainte de perfuzia de Casgevy. Condiționarea nu trebuie inițiată până când setul integral de flacoane care constituie doza completă de Casgevy nu a fost primit la centrul de tratament autorizat și nu este confirmată disponibilitatea recoltării de rezervă de celule CD34⁺ nemodificate. Vezi pct. 5.1 pentru o descriere a schemei de condiționare utilizată în studiul clinic. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul (medicamentele) de condiționare mieloablative înainte de tratamentul cu Casgevy.

β -talasemie

Se recomandă ca pacienții să mențină o concentrație a Hb totale ≥ 11 g/dl timp de 60 de zile înainte de condiționarea mieloablative.

Anemie falciformă

Se recomandă ca pacienților să li se efectueze schimb eritrocitar sau transfuzie(i) simplă(e) cel puțin în timpul celor 8 săptămâni înainte de inițierea condiționării mieloablative, cu scopul de a menține concentrațiile HbS $< 30\%$ din Hb totală, menținând în același timp concentrația Hb totale ≤ 11 g/dl. La inițierea schimburilor eritrocitare sau a transfuziilor simple, întrerupeți terapiile modificatoare de boală (de exemplu, hidroxiuree/hidroxycarbamidă, crizanlizumab, voxelotor).

Terapia de chelare a fierului trebuie întreruptă cu cel puțin 7 zile înainte de condiționarea mieloablative.

De asemenea, trebuie luată în considerare profilaxia anticonvulsivantă. Pentru informații privind interacțiunile medicamentoase, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul de condiționare mieloablative utilizat.

Trebuie luată în considerare profilaxia pentru boala veno-ocluzivă (BVO) hepatică/sindromul de obstrucție sinusoidală hepatică, conform ghidurilor instituționale.

Înainte de începerea schemei de condiționare mieloablative, confirmați disponibilitatea setului complet de flacoane care constituie doza de Casgevy, precum și a celulelor de salvare nemodificate. Consultați Fișa de informații a lotului (FIL) furnizată odată cu expedierea medicamentului pentru confirmarea numărului de flacoane și a dozei totale de Casgevy.

Premedicație

Se recomandă administrarea premedicației cu paracetamol și difenhidramină sau a unor medicamente echivalente, conform ghidurilor instituționale, înainte de perfuzia cu Casgevy, pentru a reduce posibilitatea unei reacții la perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu vârsta de 35 ani și peste

Casgevy nu a fost studiat la pacienții cu vârsta >35 de ani. Siguranța și eficacitatea Casgevy la această grupă de pacienți nu au fost stabilite. Beneficiul tratamentului la fiecare pacient în parte trebuie să fie evaluat în raport cu riscurile transplantului de CSH.

Insuficiență renală

Casgevy nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală, definită ca rată de filtrare glomerulară estimată <60 ml/min/1,73 m². Nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Insuficiență hepatică

Casgevy nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară nicio ajustare a dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Casgevy la pacienții cu vârsta <12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți seropozitivi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) sau virusul hepatitei C (VHC)

Casgevy nu a fost studiat la pacienții cu HIV-1, HIV-2, VHB sau VHC. Efectuați teste pentru depistarea HIV-1, HIV-2, VHB și VHC și orice alți agenți infecțioși în conformitate cu recomandările locale înainte de recoltarea celulelor pentru fabricație. Casgevy nu trebuie utilizat la pacienții cu infecție activă cu HIV-1, HIV-2, VHB sau VHC.

Pacienți cu transplant de CSH anterior

Casgevy nu a fost studiat la pacienții care au efectuat anterior un transplant alogen sau autolog de CSH. Tratamentul cu Casgevy nu este recomandat la acești pacienți.

Mod de administrare

Casgevy este numai pentru administrare intravenoasă.

După finalizarea schemei de condiționare mieloablativă, trebuie să treacă cel puțin 48 de ore înainte de perfuzia de Casgevy. Casgevy trebuie administrat în termen de minimum 48 de ore și maximum 7 zile după ultima doză de condiționare mieloablativă.

Înainte de decongelare și administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile unice despre pacient de pe flaconul (flacoanele) de Casgevy și documentele însoțitoare. Numărul total de flacoane care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din Fișa de informații a lotului (FIL) (vezi pct. 4.4).

Casgevy se administrează sub formă de bolus intravenos, prin cateter venos central. Perfuzia de Casgevy trebuie finalizată cât mai curând posibil și la nu mai mult de 20 de minute după decongelare.

În cazul în care se furnizează mai mult de un flacon, **trebuie administrate toate flacoanele**. Trebuie perfuzat întregul volum al fiecărui flacon.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Casgevy, vezi pct. 6.6.

După administrarea Casgevy

După perfuzia de Casgevy, trebuie urmate procedurile standard de monitorizare și abordare terapeutică a pacientului după transplantul de CSH, inclusiv monitorizarea hemoleucogramei complete și a necesităților de transfuzie.

Produsele de sânge necesare în primele 3 luni după perfuzia de Casgevy trebuie iradiate.

Poate fi necesară reluarea terapiei de chelare a fierului după perfuzia de Casgevy. A se evita utilizarea de chelatori de fier nemielosupresori timp de cel puțin 3 luni și utilizarea de chelatori de fier mielosupresori timp de cel puțin 6 luni după perfuzia de Casgevy. Flebotomia poate fi utilizată în locul terapiei de chelare a fierului, atunci când este adecvat (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Trebuie luate în considerare contraindicațiile la medicamentele de mobilizare și de condiționare mieloablative.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie luate în considerare atenționările și precauțiile legate de medicamentele de mobilizare și de condiționare mieloablative.

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizarea autologă

Casgevy este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în nici un caz, altor pacienți. Casgevy este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentului și din Fișa de informații a lotului (FIL) nu corespund identității pacientului.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Casgevy este testat pentru sterilitate, micoplasmă și endotoxine, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Casgevy trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Reacții de hipersensibilitate

Există un potențial de reacții de hipersensibilitate asociat cu Casgevy, inclusiv din cauza Cas9. Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, pot apărea din cauza dimetilsulfoxidului (DMSO) sau dextranului 40 din Casgevy. Pacienții trebuie observați îndeaproape în timpul perfuziei și după aceea. Semnele vitale (tensiunea arterială, frecvența cardiacă și saturația de oxigen) și apariția oricăror simptome trebuie monitorizate înainte de începerea perfuziei și aproximativ la fiecare 30 de minute

din momentul în care se perfuzează primul flacon de Casgevy până la 2 ore după ce a fost perfuzat ultimul flacon de Casgevy.

Posibil eșec al grefării neutrofilelor

Eșecul grefării neutrofilelor este un risc potențial în transplantul de celule stem hematopoietice, definit ca nereușita de grefare a neutrofilelor după perfuzia de Casgevy și care necesită utilizarea de celule CD34⁺ de salvare nemodificate. Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește numărul absolut de neutrofile (NAN), iar infecțiile trebuie abordate terapeutic în conformitate cu ghidurile standard și cu raționamentul medical. În cazul eșecului de grefare a neutrofilelor, pacienții trebuie să fie perfuzați cu celule CD34⁺ de salvare (vezi pct. 4.8).

Grefare plachetară întârziată

S-au observat durate mediane mai lungi de grefare plachetară în cazul tratamentului cu Casgevy, comparativ cu transplantul alogen de CSH. Există un risc crescut de sângerare până când se obține grefarea plachetară.

Pacienții trebuie monitorizați pentru sângerare în conformitate cu ghidurile standard și cu raționamentul medical. Trebuie efectuate măsurători frecvente ale numărului de trombocite până la obținerea grefării plachetare și recuperarea trombocitelor. Determinarea numărului de celule sanguine și alte teste adecvate trebuie efectuate ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează sângerare (vezi pct. 4.8).

Riscul de mobilizare/afereză insuficientă la pacienții cu AFC

Pacienții cu AFC pot necesita mai multe cicluri de mobilizare și afereză, comparativ cu pacienții cu TDT și prezintă un risc mai mare de eșec de generare a mobilizării/aferezei suficiente. Vezi pct. 4.2 pentru ținta de recoltare totală recomandată de celule CD34⁺. Vezi pct. 5.1 pentru informații privind numărul mediu de cicluri de mobilizare și afereză și ratele generale de întrerupere.

Riscul de oncogeneză legat de editarea genetică

Nu au fost raportate cazuri de mielodisplazie, leucemie sau limfom în studiile clinice cu Casgevy. Există un risc teoretic de oncogeneză legat de editarea genetică. Pacienții trebuie monitorizați cel puțin o dată pe an (inclusiv hemoleucograma completă) timp de 15 ani după tratamentul cu Casgevy. Dacă se detectează mielodisplazie, leucemie sau limfom, trebuie contactat reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață, pentru a determina probele adecvate pentru analiză.

Nu se poate exclude riscul editării neintenționate, în afara țintei, în celulele CD34⁺ editate ale unei persoane. O căutare care a cuprins genomul uman a identificat editarea în afara țintei într-un singur situs al variantei. Varianta a fost identificată la 3,3% (3/91) din probele analizate de la pacienți (celule CD34⁺ editate). Situsul aflat în afara țintei identificat în prezent este situat într-un intron al unei gene care nu este exprimată în celulele hematopoietice, așadar nu se preconizează efecte adverse (vezi pct. 5.3).

Imunogenicitate

Nu au fost observate reacții mediate imun în studiile clinice cu Casgevy. Nu se știe dacă anticorpii preformați împotriva Cas9, inclusiv în urma unei infecții recente cu *Streptococcus pyogenes*, ar putea duce la reacții mediate imun și/sau la eliminarea celulelor cu Cas9 rezidual.

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Casgevy nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant.

Urmărire pe termen lung

Pacienții trebuie monitorizați anual (inclusiv prin hemoleucogramă completă) în conformitate cu ghidurile standard și raționamentul medical. Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-o schemă de urmărire pe termen lung pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Casgevy pe termen lung.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține între 5,3 mg și 70 mg de sodiu în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,3 până la 4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie luate în considerare interacțiunile medicamentoase legate de medicamentele de mobilizare și de condiționare mieloablative.

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase. Nu se preconizează o interacțiune între Casgevy și familia de enzime hepatice ale citocromului P-450 sau cu transportorii de medicamente.

Utilizarea hidroxiureei/hidroxycarbamidei trebuie întreruptă cu cel puțin 8 săptămâni înainte de începerea mobilizării și condiționării. Nu există experiență privind utilizarea hidroxiureei/hidroxycarbamidei după perfuzia de Casgevy.

Întrerupeți utilizarea de voxelotor și crizanlizumab cu cel puțin 8 săptămâni înainte de începerea mobilizării și condiționării, deoarece nu se cunoaște potențialul lor de interacțiune cu medicamentele de mobilizare și condiționare mieloablative.

Chelatorii de fier trebuie întrerupți cu cel puțin 7 zile înainte de inițierea condiționării mieloablative, din cauza potențialului de interacțiune cu medicamentul de condiționare. Unii chelatori de fier sunt mielosupresivi. A se evita utilizarea de chelatori de fier nemielosupresori timp de cel puțin 3 luni și utilizarea de chelatori de fier mielosupresori timp de cel puțin 6 luni după perfuzia de Casgevy. Flebotomia poate fi utilizată în locul procedurii de chelare a fierului, atunci când este adecvat.

Vaccinuri cu virusuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Casgevy sau ulterior tratamentului cu Casgevy nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea regimurilor de condiționare, în timpul tratamentului cu Casgevy și până la recuperarea hematologică după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Absența sarcinii trebuie confirmată printr-un rezultat negativ la testul de sarcină din ser înainte de începerea fiecărui ciclu de mobilizare și reconfirmată înainte de condiționarea mieloablative. Nu există date suficiente privind expunerea pentru a furniza o recomandare precisă cu privire la durata contracepției după tratamentul cu Casgevy. Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații care pot concepe un copil trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă de la începutul mobilizării până la cel puțin 6 luni după administrarea condiționării mieloablative. Vă rugăm să consultați, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul de condiționare mieloablative.

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea exagamglogen autotemcelului la femeile gravide sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii cu exagamglogen autotemcel privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale pentru a evalua dacă acesta poate cauza vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Nu se cunoaște dacă exagamglogen autotemcelul poate fi transferat la făt. Casgevy nu trebuie administrat în timpul sarcinii din cauza riscului asociat condiționării mieloablative. Sarcina după perfuzia de Casgevy trebuie discutată cu medicul curant (vezi îndrumările privind contracepția, de mai sus).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă exagamglogen autotemcelul se excretă în laptele uman sau dacă este transferat la copilul alăptat. Nu sunt disponibile date.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul (medicamentele) de mobilizare și de condiționare mieloablative pentru îndrumări privind utilizarea acestora în timpul alăptării. Din cauza riscurilor potențiale asociate cu condiționarea mieloablative, alăptarea trebuie întreruptă în timpul condiționării.

Decizia de a alăpta după tratamentul cu Casgevy trebuie discutată cu medicul curant, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil față de orice evenimente adverse potențiale ale Casgevy sau ale afecțiunii subiacente a mamei.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele exagamglogen autotemcelului asupra fertilității umane. Efectele asupra fertilității la masculi și femele nu au fost evaluate în studii la animale. Sunt disponibile date privind riscul de infertilitate în cazul condiționării mieloablative. Prin urmare, se recomandă să se ia în considerare opțiunile de conservare a fertilității, cum ar fi crioconservarea materialului seminal sau a ovulelor înainte de tratament, dacă este posibil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Casgevy nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Trebuie luat în considerare efectul medicamentelor de mobilizare și de condiționare mieloablative asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Casgevy a fost evaluată în două studii deschise, cu un singur braț (studiul 111 și studiul 121) și un studiu de urmărire pe termen lung (studiul 131), în care 97 de pacienți adolescenți și adulți cu TDT sau AFC au fost tratați cu Casgevy.

Tratamentul cu Casgevy a fost precedat de mobilizarea sângelui periferic cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și plerixafor la pacienții cu TDT și numai cu plerixafor la pacienții cu AFC, urmată de afereză și condiționare mieloablative cu busulfan.

Profilul de siguranță a fost, în general, în concordanță cu cel așteptat în urma condiționării mieloablative cu busulfan și a transplantului de CSH după mobilizare și afereză.

Durata mediană (min, max) de urmărire după administrarea Casgevy a fost de 22,8 (2,1, 51,1) luni pentru pacienții cu TDT (N=54) și de 17,5 (1,2, 46,2) luni pentru pacienții cu AFC (N=43).

Reacții adverse grave atribuite Casgevy au apărut la 2 (3,7%) pacienți cu TDT: 1 (1,9%) pacient cu limfohistiocitoză hemofagocitară, sindrom de detresă respiratorie acută, pneumonită acută idiopatică și cefalee; 1 (1,9%) pacient cu grefare întârziată și trombocitopenie. Niciun pacient cu AFC nu a prezentat reacții adverse grave atribuite Casgevy.

O reacție adversă gravă cu risc vital de hemoragie cerebeloasă a apărut la 1 (1,9%) pacient cu TDT și a fost atribuită condiționării mieloablative cu busulfan.

Un pacient (2,3 %) cu AFC a decedat din cauza unei infecții COVID-19 și a insuficienței respiratorii ulterioare. Evenimentul nu a fost legat de Casgevy.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și după frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelele 1, 2, 3 și 4 sunt liste de reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei cu G-CSF și plerixafor, mobilizării/aferezei doar cu plerixafor, condiționării mieloablative cu busulfan și, respectiv, Casgevy, manifestate de pacienții cu TDT și AFC în studiile clinice cu Casgevy.

Tabelul 1: Reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei la pacienții cu TDT cărora li s-a administrat G-CSF și plerixafor (N=59)

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		Leucocitoză, trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipopotasiemie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Durere abdominală, vărsături, diaree, hipoestezie orală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică *	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere, febră

* Durerea musculo-scheletică a inclus dureri de spate, dureri osoase, dureri toracice musculo-scheletice, dureri cervicale, dureri toracice necardiace, dureri la nivelul extremităților.

Tabelul 2: Reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei la pacienții cu AFC cărora li s-a administrat plerixafor (N=58)

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie falciformă cu criză
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperfosfatemie, hipomagneziemie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sindrom toracic acut
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală *, greață, vărsături	Diaree

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică †	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere, fatigabilitate

* Durerea abdominală a inclus durerea abdominală în partea superioară.

† Durerea musculo-scheletică a inclus dureri de spate, dureri osoase, dureri toracice, dureri cervicale, dureri toracice necardiace, dureri la nivelul extremităților.

Tabelul 3: Reacții adverse atribuite condiționării mieloablativă cu busulfan la pacienții cu TDT și AFC (N=97) *

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Pneumonie, septicemie, septicemie cu <i>Klebsiella</i> , candidoză orală, foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie, neutropenie febrilă, neutropenie, anemie, limfopenie†, leucopenie	Pancitopenie, reticulocitopenie, splenomegalie
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea pozei de mâncare, hipopotasemie, hiperfosfatemie, hipomagneziemie, retenție de lichide, hipofosfatemie	Hipoalbuminemie, hipocalcemie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Hemoragie cerebeloasă, hidrocefalie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie periferică, nevralgie, disgeuzie
Tulburări oculare		Vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hiperemie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Epistaxis, durere orofaringiană	Insuficiență respiratorie, sindrom de pneumonie idiopatică, hipoxie, dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	Mucozită*, greață, vărsături, durere abdominală§, diaree, constipație, gastrită	Colită, dispepsie, sângerare gingivală, boală de reflux gastroesofagian, hematemeză, esofagită, disfagie, inflamație gastrointestinală, hematochezie, ulcerăție bucală
Tulburări hepatobiliare	Boală veno-ocluzivă hepatică, hiperbilirubinemie, alanin aminotransferază crescută	Aspartat aminotransferază crescută, hepatomegalie, gamma glutamiltransferază crescută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Tulburare de pigmentare#, exfoliere cutanată, alopecie, peteșii, piele uscată, erupții cutanate**	Prurit, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică††	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, hematurie

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Amenoree, sângerări intermenstruale, dureri vulvovaginale, dismenoree, menstruație neregulată, menopauză prematură
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, fatigabilitate	Durere
Investigații diagnostice	Scădere ponderală	Raport internațional normalizat crescut, proteină C reactivă crescută, creștere a greutății corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Grefare întârziată, hematom subcutanat, abraziune cutanată, lăcerare cutanată

* Frecvența se bazează pe cea mai mare incidență din studiul 111 la pacienții cu TDT sau din studiul 121 la pacienții cu AFC.

† Limfopenia a inclus scăderea limfocitelor CD4 și scăderea numărului de limfocite.

‡ Mucozita a inclus inflamație anală, inflamație a mucoaselor, inflamație faringiană și stomatită.

§ Durerea abdominală a inclus disconfort abdominal, durere abdominală în partea inferioară, durere abdominală în partea superioară, sensibilitate abdominală și disconfort epigastric.

Tulburarea de pigmentare a inclus pigmentarea unghiilor, hiperpigmentarea pielii și hipopigmentarea pielii.

** Erupțiile cutanate au inclus dermatită, erupție eritematoasă, erupție maculară, erupție maculo-papulară și erupție papulară.

†† Durerile musculo-scheletice au inclus dureri de spate, dureri osoase, dureri toracice și dureri la nivelul extremităților.

Tabelul 4: Reacții adverse atribuite Casgevy la pacienții cu TDT și AFC (N=97)*

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Limfopenie ^{†, ‡}	Trombocitopenie [†] , neutropenie [†] , anemie [†] , leucopenie [†]
Tulburări ale sistemului imunitar		Limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie [†]
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee [†] , parestezie
Tulburări cardiace		Tahicardie [†]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sindrom de detresă respiratorie acută, sindrom de pneumonie idiopatică [†] , epistaxis [†]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate ^{†, §} , peteșii [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Frisoane [†] , febră [†]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Grefare întârziată [†] , reacții legate de perfuzie [#]

* Frecvența se bazează pe cea mai mare incidență din studiul 111 la pacienții cu TDT sau din studiul 121 la pacienții cu AFC.

† Cel puțin un eveniment a fost atribuit, de asemenea, condiționării mieloablativă cu busulfan.

‡ Limfopenia a inclus scăderea limfocitelor CD4 și scăderea numărului de limfocite.

§ Erupția cutanată a inclus dermatită.

Reacțiile legate de perfuzie au inclus frisoane, tahicardie sinusală și tahicardie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Grefare plachetară

Grefarea plachetară a fost definită ca 3 măsurători consecutive ale numărului de trombocite $\geq 20 \times 10^9/l$ la pacienții cu TDT și 3 măsurători consecutive ale numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ la pacienții cu AFC, obținute în 3 zile diferite după perfuzia de Casgevy, fără administrarea de transfuzii de trombocite timp de 7 zile. La toți pacienții s-a obținut grefarea plachetară.

În studiul 111, timpul median (min, max) până la grefarea plachetară la pacienții cu TDT a fost de 44 (20, 200) zile (n=53), încă un pacient obținând grefarea plachetară după momentul analizei intermediare. Timpul median (min, max) până la grefarea plachetară a fost de 45 (20, 199) zile la pacienții adolescenți și de 40 (24, 200) zile la pacienții adulți. Pacienții fără splină au avut un timp median mai scurt până la grefarea plachetară decât pacienții cu o splină intactă. Timpul median (min, max) până la grefarea plachetară a fost de 34,5 (20, 78) zile la pacienții fără splină și de 46 (27, 200) zile la pacienții cu o splină intactă.

În studiul 121, timpul median (min, max) până la grefarea plachetară pentru pacienții cu AFC a fost de 35 (23, 126) zile (n=43). Timpul median (min, max) până la grefarea plachetară a fost de 44,5 (23, 81) zile la pacienții adolescenți și de 32 (23, 126) zile la pacienții adulți.

Nu a fost observată nicio asociere între evenimentele hemoragice și timpul până la grefarea plachetară după tratamentul cu Casgevy.

Grefarea neutrofilelor

Grefarea neutrofilelor a fost definită ca 3 măsurători consecutive ale numărului absolut de neutrofile (NAN) ≥ 500 celule/ μl în 3 zile diferite după perfuzia de Casgevy, fără utilizarea celulelor CD34⁺ de salvare nemodificate. Toți pacienții au obținut grefarea neutrofilelor și niciun pacient nu a primit celule CD34⁺ de salvare.

În studiul 111, timpul median (min, max) până la grefarea neutrofilelor la pacienții cu TDT a fost de 29 (12, 56) zile (n=54). Timpul median (min, max) până la grefarea neutrofilelor a fost de 31 (19, 56) zile la pacienții adolescenți și de 29 (12, 40) zile la pacienții adulți.

În studiul 121, timpul median (min, max) până la grefarea neutrofilelor la pacienții cu AFC a fost de 27 (15, 40) zile (n=43). Timpul median (min, max) până la grefarea neutrofilelor a fost de 28 (24, 40) zile la pacienții adolescenți și de 26 (15, 38) zile la pacienții adulți.

Nu s-a observat nicio asociere între infecții și timpul până la grefarea neutrofilelor.

Copii și adolescenți

Siguranța Casgevy a fost evaluată la 31 de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani cu TDT sau AFC. Vârsta mediană (min, max) a pacienților adolescenți cu TDT a fost de 14 (12, 17) ani, iar pentru pacienții cu AFC a fost de 15 (12, 17) ani. Durata mediană (min, max) de urmărire a fost de 19,6 (2,1, 26,6) luni pentru pacienții adolescenți cu TDT și de 14,7 (2,5, 18,7) luni pentru pacienții adolescenți cu AFC. Profilul de siguranță este în general consecvent între pacienții adolescenți și pacienții adulți. Timpii de grefare au fost similari la pacienții adolescenți și adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți hematologici, alți agenți hematologici, codul ATC: B06AX05

Mecanism de acțiune

Casgevy este o terapie pe bază de celule care constă din CSHP CD34⁺ autologe *ex vivo* editate prin tehnologia CRISPR/Cas9. ARN-ul ghid extrem de specific permite CRISPR/Cas9 să realizeze o ruptură precisă dublu catenară de ADN la locul critic de legare a factorului de transcripție (GATA1) în regiunea enhancer specifică eritroidei a genei *BCL11A*. Ca urmare a editării, legarea GATA1 este întreruptă în mod ireversibil și expresia *BCL11A* este redusă. Expresia redusă a *BCL11A* are ca rezultat o creștere a expresiei γ -globinei și a producției proteinei de hemoglobină fetală (HbF) în celulele eritroide, ceea ce rezolvă problema absenței globinei în cazul β -talasemiei dependente de transfuzii (TDT) și a globinei aberante în cazul anemiei falciforme (AFC), care reprezintă cauzele subiacente ale bolii. La pacienții cu TDT, se așteaptă ca producția de γ -globină să corecteze dezechilibrul dintre α -globină și non- α -globină, reducând astfel eritropoieza ineficace și hemoliza și crescând concentrațiile totale de hemoglobină. La pacienții cu AFC severă, se așteaptă ca expresia HbF să reducă concentrația intracelulară de HbS, împiedicând instalarea aspectului falciform al eritrocitelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Casgevy a fost evaluată la pacienți adolescenți și adulți cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) sau cu anemie falciformă (AFC) în două studii deschise, cu un singur braț (studiul 111 și studiul 121) și un studiu de urmărire pe termen lung (studiul 131).

β -talasemia dependentă de transfuzii

Studiul 111 este un studiu deschis, multicentric, cu un singur braț, în curs de desfășurare, pentru evaluarea siguranței și eficacității Casgevy la pacienții adulți și adolescenți cu β -talasemie dependentă de transfuzii. După finalizarea celor 24 de luni de urmărire în cadrul studiului 111, pacienții au fost invitați să se înscrie în studiul 131, un studiu în curs de desfășurare pe termen lung privind siguranța și eficacitatea.

Pacienții au fost eligibili pentru studiu dacă au necesitat în antecedente cel puțin 100 ml/kg/an sau 10 unități/an de transfuzii eritrocitare în cei 2 ani înainte de înrolare. De asemenea, pacienții trebuiau să aibă un scor de performanță Lansky sau Karnofsky $\geq 80\%$.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau un donator de CSH înrudit compatibil în ceea ce privește HLA disponibil. Au fost excluși din studiu pacienții care prezentau concentrații sever crescute de fier în inimă (adică pacienții cu T2* cardiac mai mic de 10 msec prin rezonanță magnetică [IRM]) sau cu boală hepatică avansată. La toți pacienții s-a efectuat IRM la nivelul ficatului. Pacienții cu rezultate IRM care au demonstrat un conținut de fier în ficat ≥ 15 mg/g au fost supuși unei biopsii hepatice pentru o evaluare suplimentară. Au fost excluși pacienții cu o biopsie hepatică care a demonstrat fibroză în punte sau ciroză.

Dintre cei 59 de pacienți care au inițiat mobilizarea în studiul 111, 3 pacienți (5,1%) au întrerupt tratamentul înainte de perfuzia cu Casgevy, toți din cauza consimțământului retras.

Principalele date demografice și caracteristici inițiale sunt prezentate în Tabelul 5 pentru (1) toți pacienții înrolați în studiul 111 și (2) toți pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 111.

Tabelul 5: Date demografice și caracteristici inițiale în studiul 111

Caracteristici demografice și ale bolii	Casgevy Pacienți înrolați (N=59) §	Casgevy Pacienți perfuzați † (N=54)
Vârsta (ani), n (%)		
Adulți (≥ 18 și ≤ 35 ani)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Adolescenți (≥ 12 și < 18 ani)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Toate vârstele (≥ 12 și ≤ 35 ani)		
Mediană (min, max)	19 (12, 35)	20 (12, 35)
Sex, n (%)		
Femei	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Bărbați	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Rasă, n (%)		
Asiatică	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Caucasiană	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Multirasiali	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Altele	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Nu s-a colectat	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotip, n (%)		
Similar cu β^0/β^0 †	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Nesimilar cu β^0/β^0	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Volumul de transfuzie eritrocitară anualizat de referință (ml/kg)		
Mediană (min, max)	211,2 (48,3, 330,9)	205,7 (48,3, 330,9)
Episoade de transfuzii eritrocitare anualizate la momentul inițial		
Mediană (min, max)	16,5 (5,0, 34,5)	16,5 (5,0, 34,5)
Splină intactă, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Concentrația inițială de fier în ficat (mg/g)		
Mediană (min, max)	3,5 (1,2, 14,8)	3,5 (1,2, 14,0)
Concentrația inițială de fier cardiac T2* (msec)		
Mediană (min, max)	34,1 (12,4, 61,1)	34,4 (12,4, 61,1)
Feritină serică la momentul inițial (pmol/l)		
Mediană (min, max)	3100,9 (584,2, 10837,3)	3 115,5 (584,2, 10 837,3)

§ N reprezintă numărul total al pacienților înrolați care au semnat consimțământul informat.

† Analiză interimară efectuată pe baza datelor blocate la aprilie 2023, cu 54 de pacienți cărora li s-a administrat Casgevy și 2 pacienți care așteptau perfuzia cu Casgevy.

‡ Producție endogenă de β -globină scăzută sau inexistentă (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ și $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$)

Mobilizare și afereză

Pentru a menține o concentrație a Hb totale ≥ 11 g/dl, pacienții au fost supuși la transfuzii eritrocitare înaintea mobilizării și aferezei și au continuat să primească transfuzii până la inițierea condiționării mieloablative.

Pentru a mobiliza celulele stem pentru afereză, pacienților din studiul 111 li s-a administrat factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Pacienților cu splină li s-a administrat o doză planificată de G-CSF 5 µg/kg aproximativ la fiecare 12 ore prin injecție intravenoasă sau subcutanată timp de 5 până la 6 zile. Pacienților splenectomizați li s-a administrat o doză planificată de G-CSF 5 µg/kg o dată pe zi, timp de 5 până la 6 zile. Doza a fost crescută la fiecare 12 ore la pacienții splenectomizați dacă nu s-a înregistrat nicio creștere a numărului de globule albe (WBC) sau a numărului de CD34⁺ din sângele periferic. După 4 zile de administrare de G-CSF, tuturor pacienților li s-a administrat plerixafor la o doză planificată de 0,24 mg/kg administrată prin injecție subcutanată cu aproximativ 4-6 ore înainte de fiecare afereză planificată. Afereza a fost efectuată timp de până la 3 zile consecutive pentru a se obține recoltarea țintă de celule pentru fabricație și pentru celulele CD34⁺ de salvare nemodificate. Numărul mediu (SD) și median (min, max) de cicluri de mobilizare și afereză necesare pentru fabricarea Casgevy și pentru recoltarea de celule CD34⁺ de salvare au fost de 1,3 (0,7) și, respectiv, 1 (1, 4).

Condiționare pretratament

Toți pacienții au efectuat condiționare mieloablativă completă cu busulfan înainte de tratamentul cu Casgevy. Busulfanul a fost administrat timp de 4 zile consecutive pe cale intravenoasă prin intermediul unui cateter venos central la o doză inițială planificată de 3,2 mg/kg/zi o dată pe zi sau 0,8 mg/kg la fiecare 6 ore. Concentrațiile plasmatice de busulfan au fost măsurate prin recoltare de probe de sânge în serie și doza a fost ajustată pentru a menține expunerea în intervalul țintă. Pentru o dozare o dată pe zi, expunerea țintă cumulativă la busulfan pe patru zile a fost de 82 mg*h/l (interval: 74-90 mg*h/l), corespunzând unei ASC_{0-24h} de 5 000 µm*min (interval: 4 500-5 500 µm*min). În cazul administrării la fiecare 6 ore, expunerea țintă cumulativă la busulfan pe patru zile a fost de 74 mg*h/l (interval: 59-89 mg*h/l), corespunzând unei ASC_{0-6h} de 1 125 µm*min (interval: 900-1 350 µm*min).

Toți pacienții au primit profilaxie anticonvulsivantă cu alte medicamente decât fenitoina înainte de inițierea condiționării cu busulfan. Fenitoina nu a fost utilizată pentru profilaxia anticonvulsivantă din cauza faptului că induce citocromul P-450 și a eliminării crescute a busulfanului care rezultă din aceasta.

A fost administrată profilaxia pentru boala veno-ocluzivă hepatică (BVO)/sindromul de obstrucție sinusoidală hepatică, conform ghidurilor instituționale.

Administrarea Casgevy

Pacienților li s-a administrat Casgevy cu o doză mediană (min, max) de 8,0 (3,0, 19,7) × 10⁶ celule CD34⁺/kg sub formă de perfuzie intravenoasă. T tuturor pacienților li s-a administrat un antihistaminic și un antipiretic înainte de perfuzia de Casgevy.

După administrarea Casgevy

Administrarea de G-CSF nu a fost recomandată în primele 21 de zile după perfuzia de Casgevy. Întrucât Casgevy este o terapie autologă, nu au fost necesari agenți imunosupresori după condiționarea mieloablativă inițială.

Rezultatele de eficacitate – β-talasemie

O analiză intermediară (AI) a fost efectuată cu 42 de pacienți care au primit Casgevy și erau eligibili pentru analiza primară a eficacității. Setul primar de eficacitate (SPE) a fost definit ca fiind toți subiecții care au fost urmăriti timp de cel puțin 16 luni după perfuzia de Casgevy. La momentul analizei intermediare, fuseseră înrolați 59 de pacienți și se administrase Casgevy unui total de 54 de pacienți. Durata totală mediană (min, max) a urmăririi a fost de 22,8 (2,1, 51,1) luni de la momentul perfuziei de Casgevy.

Eficacitatea Casgevy a fost evaluată pe baza evaluării pacienților cu cel puțin 16 luni de urmărire. Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au obținut independența transfuzională timp de 12 luni consecutive (IT12), definită ca menținerea unei medii ponderate de Hb ≥9 g/dl fără transfuzii eritrocitare timp de cel puțin 12 luni consecutive, în orice moment în primele

24 de luni de la perfuzia Casgevy în studiul 111, evaluată începând cu 60 de zile după ultima transfuzie eritocitară pentru sprijin posttransplant sau pentru abordarea terapeutică a TDT.

Datele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 6 și Tabelul 7. Tabelul 6 prezintă criteriul final de evaluare principal pentru (1) toți pacienții înrolați în studiul 111 și (2) toți pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 111. Tabelul 7 prezintă criteriile finale de evaluare secundare pentru pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 111.

Tabelul 6: Rezultatele primare de eficacitate la pacienții cu TDT

Criteriu final de evaluare principal	Casgevy Pacienți înrolați * (N=45) †	Casgevy Pacienți perfuzați * (N=42) ‡
Proporția de pacienți care au obținut IT12 § n (%) (Î 95%)	39 (86,7%) (73,2%, 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%, 98,5%)

* Analiză interimară efectuată pe baza datelor delimitate în aprilie 2023

† N reprezintă numărul total al pacienților înrolați care au semnat consimțământul informat și exclude pacienții care așteptau să primească Casgevy la momentul analizei sau pacienții care nu erau încă evaluabili pentru criteriul final de evaluare principal pentru eficacitate.

‡ N reprezintă numărul total de pacienți din setul primar de eficacitate (SPE), un subset al setului de analiză completă (SAC). SPE a fost definit ca fiind toți subiecții care au primit perfuzie Casgevy și au fost urmăriți timp de cel puțin 16 luni după perfuzia Casgevy. În acest set au fost incluși și subiecții care au fost urmăriți mai puțin de 16 luni din cauza decesului sau a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de Casgevy, sau care au primit în mod continuu transfuzii eritrocitare timp de peste 12 luni după perfuzia de Casgevy.

§ IT12 este definită ca menținerea unei medii ponderate de Hb ≥ 9 g/dl fără transfuzii eritrocitare timp de cel puțin 12 luni consecutive, în orice moment după perfuzia de Casgevy. Evaluarea IT12 începe la 60 de zile de la ultima transfuzie eritocitară pentru sprijinul posttransplant sau pentru abordarea terapeutică a TDT.

Tabelul 7: Rezultatele secundare de eficacitate la pacienții cu TDT

Criterii finale secundare	Casgevy Pacienți perfuzați * (N=42) †
Durata perioadei de independență transfuzională la pacienții care au obținut IT12 (luni) n Mediană (min, max)	39 22,3 (13,5, 48,1)
Hb totală (g/dl) în luna 6 n Valoare medie (DS)	42 12,1 (2,0)
în luna 24 n Valoare medie (DS)	23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) în luna 6 n Valoare medie (DS)	42 10,8 (2,8)
în luna 24 n Valoare medie (DS)	23 11,5 (2,7)

* Analiză interimară efectuată pe baza datelor delimitate în aprilie 2023

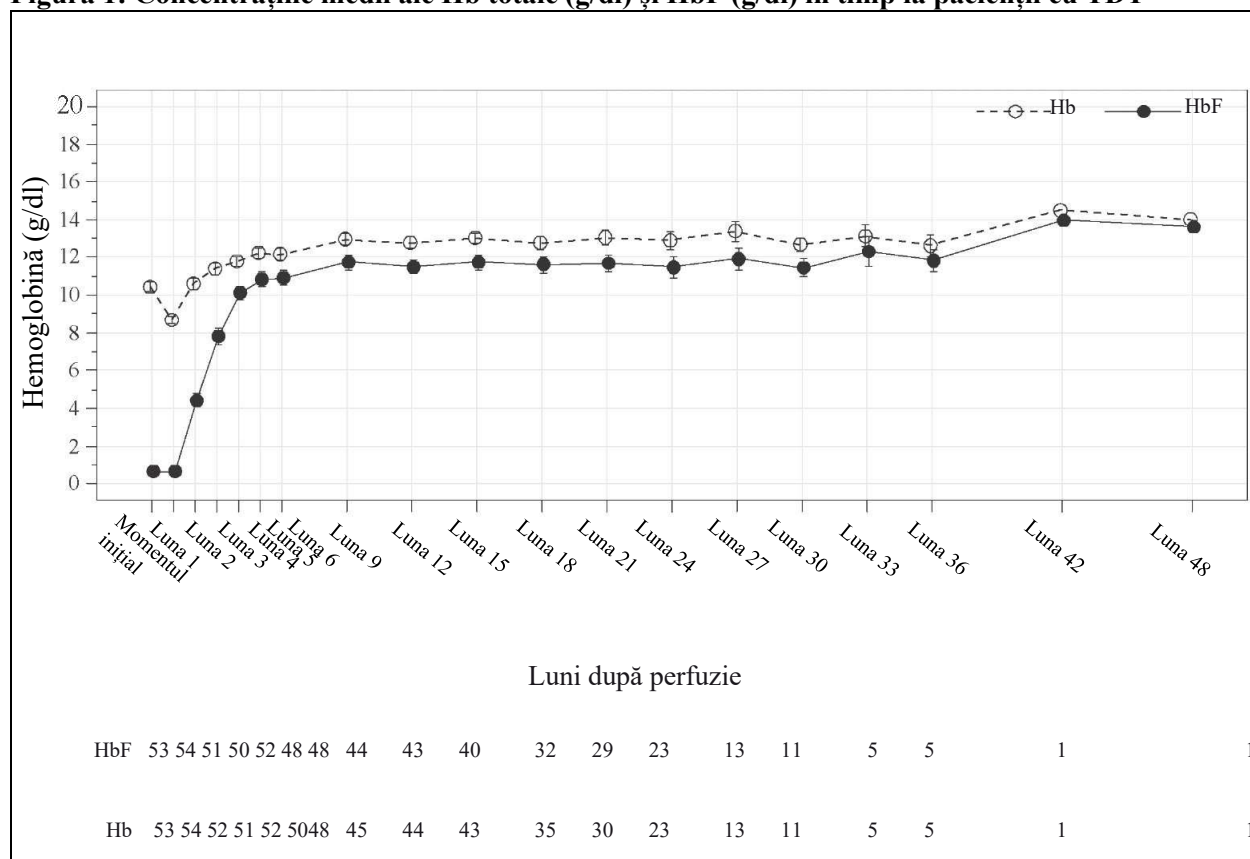
[†] N reprezintă numărul total de pacienți din setul primar de eficacitate (SPE), un subset al setului de analiză completă (SAC). SPE a fost definit ca fiind toți subiecții care au primit perfuzie Casgevy și au fost urmăriti timp de cel puțin 16 luni după perfuzia Casgevy. În acest set au fost incluși și subiecții care au fost urmăriti mai puțin de 16 luni din cauza decesului sau a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de Casgevy sau care au primit în mod continuu transfuzii eritrocitare timp de peste 12 luni după perfuzia de Casgevy.

AS: Abaterea standard

La momentul analizei intermediare, 42 de pacienți au fost evaluabili pentru IT12. Dintre aceștia, 39/42 (92,9%, ÎI 95%: 80,5%, 98,5%,) au obținut IT12. Toți pacienții care au obținut IT12 au rămas independenți de transfuzii, cu o durată mediană (min, max) a independenței de transfuzii de 22,3 (13,5, 48,1) luni și concentrații medii ponderate normale ale Hb totale (media [AS] 13,2 [1,4] g/dl). Timpul median (min, max) până la ultima transfuzie eritrocitară pentru pacienții care au obținut IT12 a fost de 28 (11, 91) zile după perfuzia de Casgevy. Trei pacienți nu au atins IT12. Acești pacienți au avut reduceri ale frecvenței transfuziilor de eritrocite în timp și apoi au încetat să primească transfuzii între 12,2 și 21,6 luni după perfuzia cu Casgevy, ceea ce a concordat cu o recuperare hematopoietică generală mai lentă.

Concentrațiile Hb totale (g/dl) și HbF (g/dl) în timp sunt furnizate în Figura 1 pentru toți pacienții cărora li s-a administrat Casgevy pentru tratamentul β -talasemiei.

Figura 1: Concentrațiile medii ale Hb totale (g/dl) și HbF (g/dl) în timp la pacienții cu TDT



Valorile medii sunt reprezentate în linie, valorile medii +eroarea standard (ES) și valorile medii -ES sunt reprezentate sub formă de bare la fiecare vizită. Numărul de pacienți cu valori disponibile la vizitele corespunzătoare este indicat sub figură.

Creșteri ale concentrațiilor medii (AS) ale Hb totale și HbF au fost observate încă din luna 3 după perfuzia de Casgevy și au continuat să crească până la 12,2 (2,0) g/dl și, respectiv, 10,9 (2,7) g/dl în luna 6. După luna 6, concentrațiile Hb totale și HbF s-au menținut ulterior, HbF reprezentând $\geq 88\%$ din Hb totală.

Toți pacienții care au obținut IT12 în studiul 111 (n=39) au avut valori normale (28/39 de pacienți, 71,8%) sau aproape normale (11/39 de pacienți, 28,2%) ale mediilor ponderate ale concentrațiilor

totale de Hb. Pacienții cu niveluri medii ponderate ale Hb totală aproape de normal au inclus 6 bărbați și 5 femei, cu Hb totală medie ponderată în intervalul dintre < 0,1 și 0,7 g/dl și, respectiv, între < 0,4 și 1,4 g/dl față de pragul de referință al OMS în funcție de vârstă și sex.

Analizele subgrupurilor care au evaluat efectele în subgrupuri de vârstă, sex, rasă sau genotip asupra criteriilor finale de evaluare legate de transfuzii și a parametrilor hematologici nu au sugerat diferențe datorate acestor factori.

Anemie falciformă

Studiul 121 este un studiu deschis, multicentric, cu un singur braț, în curs de desfășurare, pentru evaluarea siguranței și eficacității Casgevy la pacienții adulți și adolescenți cu anemie falciformă severă. După finalizarea celor 24 de luni de urmărire în cadrul studiului 121, pacienții au fost invitați să se înscrie în studiul 131, un studiu în curs de desfășurare pe termen lung privind siguranța și eficacitatea.

Pacienții au fost eligibili pentru studiu dacă au avut în antecedente cel puțin 2 evenimente severe de criză vaso-ocluzivă (CVO) pe an în cei 2 ani înainte de selecție, care au fost definite ca fiind:

- Eveniment de durere acută care a necesitat o vizită la o unitate medicală și administrarea de medicamente pentru durere (opioide sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS] intravenoase) sau transfuzii eritrocitare
- Sindrom toracic acut
- Priapism care durează >2 ore și care necesită o vizită la o unitate medicală
- Sechestrare splenică.

Pacienții cu genotipurile Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} și Hb^{S/β⁺} au fost eligibili pentru includere. De asemenea, pacienții trebuiau să aibă un scor de performanță Lansky sau Karnofsky ≥80%.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă aveau un donator de CSH înrudit compatibil în ceea ce privește HLA disponibil. Pacienții au fost excluși dacă aveau o boală hepatică avansată, antecedente de boală Moyamoya netratată sau prezența bolii Moyamoya care, în opinia investigatorului, expunea pacientul unui risc de sângerare. Pacienții cu vârste cuprinse între 12 și 16 ani trebuiau să aibă un doppler transcranian (DTC) normal, iar pacienții cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani au fost excluși dacă prezentau antecedente de DTC anormale în artera cerebrală medie și în artera carotidă internă.

Dintre cei 58 de pacienți care au inițiat mobilizarea în studiul 121, 11 pacienți (19,0%) au întrerupt tratamentul după începerea mobilizării și aferezei și înainte de administrarea Casgevy. Șase pacienți (10,3%) nu au atins doza minimă. Cinci pacienți (8,6%) au întrerupt tratamentul din cauza neconformării, retragerea consimțământului sau a faptului că nu au mai îndeplinit cerințele de eligibilitate.

Principalele date demografice și caracteristici inițiale sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos pentru (1) toți pacienții înrolați în studiul 121 și (2) toți pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 121.

Tabelul 8: Date demografice și caracteristici inițiale în studiul 121

Caracteristici demografice și ale bolii	Casgevy Pacienți înrolați (N=63) *	Casgevy Pacienți infuzați (N=43) †
Vârsta (ani), n (%)		
Adulți (≥ 18 și ≤ 35 ani)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Adolescenți (≥ 12 și < 18 ani)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Toate vârstele (≥ 12 și ≤ 35 ani)		
Mediană (min, max)	21 (12, 35)	20 (12, 34)
Sex, n (%)		
Bărbați	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Femei	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Rasă, n (%)		
Neagră sau afroamericană	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Caucasiană	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Altele	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotip, n (%)‡		
β^S/β^S	58 (92,1%)	39 (90,7%)
β^S/β^0	3 (4,8%)	3 (7,0%)
β^S/β^+	2 (3,2%)	1 (2,3%)
Rata anualizată a CVO severe în cei 2 ani înainte de înrolare (evenimente/an)		
Mediană (min, max)	3,5 (2,0, 19,0)	3,5 (2,0, 18,5)
Rata anualizată a spitalizărilor din cauza CVO severe în cei 2 ani înainte de înscriere (evenimente/an)		
Mediană (min, max)	2,5 (0,0, 11,0)	2,5 (0,5, 9,5)
Durata anualizată a spitalizărilor din cauza CVO severe în cei 2 ani anteriori înrolării (zile/an)		
Mediană (min, max)	15,5 (0,0, 136,5)	13,5 (2,0, 136,5)
Unități anualizate de eritrocite transfuzate pentru indicații legate de AFC în cei 2 ani anteriori înrolării (unități/an)		
Mediană (min, max)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0, 86,1)

* N reprezintă numărul total al pacienților înrolați care au semnat consimțământul informat.

† Analiză interimară efectuată pe baza datelor blocate la aprilie 2023, cu 43 de pacienți cărora li s-a administrat Casgevy și 4 pacienți care așteptau perfuzia cu Casgevy.

‡ Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu alte genotipuri.

Mobilizare și afereză

Pacienții au fost supuși la schimb eritrocitar sau la transfuzii simple timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de începerea planificată a mobilizării și au continuat să primească transfuzii sau schimburi eritrocitare până la inițierea condiționării mieloablative. Concentrațiile HbS au fost menținute la <30% din Hb totală, menținând în același timp concentrația Hb totale ≤ 11 g/dl.

Pentru a mobiliza celulele stem pentru afereză, pacienților din studiul 121 li s-a administrat plerixafor la o doză planificată de 0,24 mg/kg prin injecție subcutanată cu aproximativ 2 până la 3 ore înainte de fiecare afereză planificată. Pacienții au fost supuși aferezei timp de până la 3 zile consecutive pentru a se obține recoltarea țintă de celule pentru fabricație și pentru celulele CD34⁺ de salvare nemodificate. Numărul median (min, max) și numărul mediu (SD) de cicluri de mobilizare și afereză necesare pentru fabricarea Casgevy și pentru colectarea de celule CD34⁺ de salvare au fost de 2 (1, 6) și, respectiv, 2,21 (1,30).

Condiționare pretratament

Toți pacienții au efectuat condiționare mieloablative completă cu busulfan înainte de administrarea Casgevy. Busulfanul a fost administrat timp de 4 zile consecutive pe cale intravenoasă prin intermediul unui cateter venos central la o doză inițială planificată de 3,2 mg/kg/zi o dată pe zi sau 0,8 mg/kg la fiecare 6 ore. Concentrațiile plasmatice de busulfan au fost măsurate prin recoltare de probe de sânge în serie și doza a fost ajustată pentru a menține expunerea în intervalul țintă. Pentru o dozare o dată pe zi, expunerea țintă cumulativă la busulfan pe patru zile a fost de 82 mg*h/l (interval 74-90 mg*h/l), corespunzând unei ASC_{0-24h} de 5 000 $\mu\text{m}^*\text{min}$ (interval: 4 500-5 500 $\mu\text{m}^*\text{min}$). În cazul administrării la fiecare 6 ore, expunerea țintă cumulativă la busulfan pe patru zile a fost de 74 mg*h/l (interval 59-89 mg*h/l), corespunzând unei ASC_{0-6h} de 1 125 $\mu\text{m}^*\text{min}$ (interval: 900-1 350 $\mu\text{m}^*\text{min}$).

Toți pacienții au primit profilaxie anticonvulsivantă cu alți agenți decât fenitoina înainte de inițierea condiționării cu busulfan. Fenitoina nu a fost utilizată pentru profilaxia anticonvulsivantă din cauza faptului că induce citocromul P450 și a eliminării crescute a busulfanului care rezultă din aceasta.

A fost administrată profilaxia pentru boala veno-ocluzivă hepatică (BVO)/sindromul de obstrucție sinusoidală hepatică, conform ghidurilor regionale și instituționale.

Administrarea Casgevy

Pacienților li s-a administrat Casgevy cu o doză mediană (min, max) de 4,0 (2,9 până la 14,4) $\times 10^6$ celule CD34⁺/kg sub formă de perfuzie intravenoasă. Tuturor pacienților li s-a administrat un antihistaminic și un antipiretic înainte de perfuzia de Casgevy.

După administrarea Casgevy

Administrarea de G-CSF nu a fost recomandată în primele 21 de zile după perfuzia de Casgevy. Întrucât Casgevy este o terapie autologă, nu au fost necesari agenți imunosupresori după condiționarea mieloablative inițială.

Rezultatele de eficacitate – anemie falciformă

O analiză intermediară a fost efectuată cu 29 de pacienți eligibili care au primit Casgevy și erau eligibili pentru analiza primară a eficacității. Setul primar de eficacitate (SPE) a fost definit ca fiind toți pacienții care au fost urmăriti timp de cel puțin 16 luni după perfuzia de Casgevy. La momentul analizei intermediare, 63 de pacienți fuseseră înrolați și se administrase Casgevy unui total de 43 de pacienți. Durata totală mediană (min, max) a urmăririi a fost de 17,5 (1,2, 46,2) luni de la momentul perfuziei de Casgevy.

Eficacitatea Casgevy s-a bazat pe evaluarea a 29 de pacienți cu cel puțin 16 luni de urmărire. Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care nu au prezentat CVO severe timp de cel puțin 12 luni consecutive, oricând în primele 24 de luni după perfuzia de Casgevy în studiul 121 (VF12, criteriu principal de evaluare a eficacității). Pentru acest criteriu final de evaluare, o CVO severă a fost definită fie ca (a) un eveniment de durere acută care a necesitat o vizită la o unitate medicală și administrarea de medicamente pentru durere (opioide sau medicamente antiinflamatoare

nesteroidiene [AINS] intravenoase) sau transfuzii eritrocitare), (b) sindrom toracic acut, (c) priapism care a durat >2 ore și a necesitat o vizită la o unitate medicală, sau (d) sechestrare splenică. De asemenea, a fost evaluată proporția de pacienți care nu au necesitat spitalizare din cauza CVO severe timp de cel puțin 12 luni consecutive (HF12, criteriu final de evaluare secundar cheie). Evaluarea VF12 și HF12 a început la 60 de zile de la ultima transfuzie eritocitară pentru sprijinul posttransplant sau pentru abordarea terapeutică a AFC.

Datele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 9 și Tabelul 10. Tabelul 9 prezintă criteriul final de evaluare principal pentru (1) toți pacienții înrolați în studiul 121 și (2) toți pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 121. Tabelul 10 prezintă criteriile finale de evaluare secundare pentru pacienții perfuzați cu Casgevy în studiul 121.

Tabelul 9: Rezultatele primare de eficacitate la pacienții cu AFC

Criteriu final de evaluare principal	Casgevy Pacienți înrolați * (N=46) †	Casgevy Pacienți perfuzați * (N=29) ‡
Proporția de pacienți care au obținut FV12 (%)§ n (%) (Î 95%)	28 (60,9%) (45,4%, 74,9%)	28 (96,6%) (82,2%, 99,9%)

* Analiză interimară efectuată pe baza datelor delimitate în aprilie 2023.

† N reprezintă numărul total al pacienților înrolați care au semnat consimțământul informat și exclude pacienții care așteptau să primească Casgevy la momentul analizei interimare sau pacienții care nu erau încă evaluabili pentru criteriul final de evaluare principal pentru eficacitate.

‡ N reprezintă numărul total de pacienți din setul primar de eficacitate (SPE), un subset al setului de analiză completă (SAC). SPE a fost definit ca fiind toți subiecții care au primit perfuzie Casgevy și au fost urmăriti timp de cel puțin 16 luni după perfuzia Casgevy. În acest set au fost incluși și subiecții care au fost urmăriti mai puțin de 16 luni din cauza decesului sau a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de Casgevy sau care au primit în mod continuu transfuzii eritrocitare timp de peste 12 luni după perfuzia de Casgevy.

§ VF12 este definit ca fără CVO severe timp de cel puțin 12 luni consecutive după perfuzia de Casgevy. Evaluarea VF12 începe la 60 de zile de la ultima transfuzie eritocitară pentru sprijinul post-transplant sau pentru abordarea terapeutică a AFC.

Tabelul 10: Rezultatele secundare de eficacitate la pacienții cu SCD

Criterii finale secundare	Casgevy Pacienți perfuzați * (N=29) †
Proporția de pacienți care nu au fost spitalizați din cauza CVO severe timp de cel puțin 12 luni (HF12) (%) ‡ n (%) (Î 95%)	29 (100%) (88,1%, 100,0%)
Durata perioadei fără CVO severe la pacienții care au obținut VF12 (luni) n Mediană (min, max)	28 20,5 (13,5, 43,6)
Proporția de pacienți cu HbF ≥ 20 % la momentul analizei, menținută timp de cel puțin 3, 6 și 12 luni (%) n % (Î 95%)	29 100% (88,1%, 100,0%)
Hb totală (g/dl) în luna 6 n Medie (AS) în luna 24 n Medie (AS)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)

Criterii finale secundare	Casgevy Pacienți perfuzați * (N=29) †
Proporția din Hb totală alcătuită din HbF (%)	
în luna 6	
n	27
Medie (AS)	43,1 (6,0)
în luna 24	
n	15
Medie (AS)	42,2 (5,5)

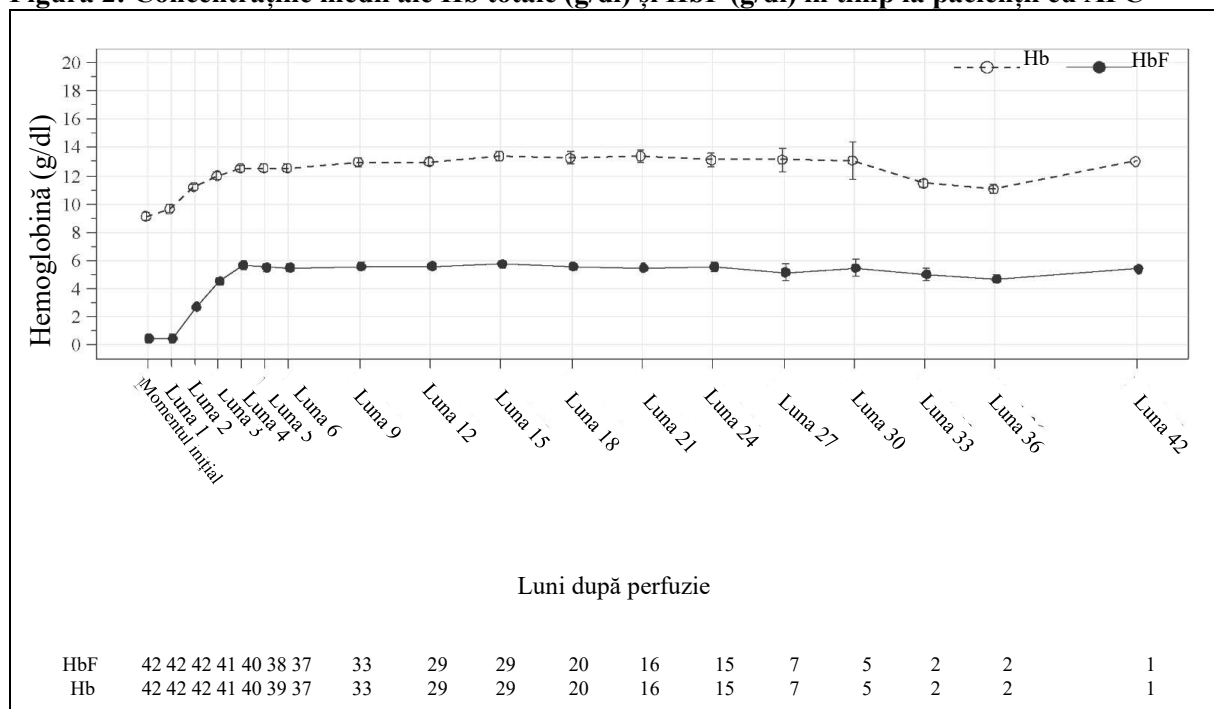
* Analiză interimară efectuată pe baza datelor blocate la aprilie 2023

† N reprezintă numărul total de pacienți din setul de eficacitate primară (SPE), un subset al setului de analiză completă (SAC). SPE a fost definit ca fiind toți pacienții care au fost perfuzați cu Casgevy și au fost urmăriti timp de cel puțin 16 luni după perfuzia Casgevy. În acest set au fost incluși și subiecții care au fost urmăriti mai puțin de 16 luni din cauza decesului sau a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de Casgevy, sau care au primit în mod continuu transfuzii eritrocitare timp de peste 12 luni după Casgevy.

‡ HF12 este definită ca: nicio spitalizare legată de CVO severă, menținută timp de cel puțin 12 luni după perfuzia de Casgevy. Evaluarea HF12 începe la 60 de zile de la ultima transfuzie eritrocitară pentru sprijinul posttransplant sau pentru abordarea terapeutică a AFC.

Concentrațiile Hb totale (g/dl) și HbF (g/dl) în timp sunt furnizate în Figura 2 pentru toți pacienții cărora li s-a administrat Casgevy pentru tratamentul anemiei falciforme.

Figura 2: Concentrațiile medii ale Hb totale (g/dl) și HbF (g/dl) în timp la pacienții cu AFC



Valorile medii sunt reprezentate în linie, valorile medii +ES și valorile medii -ES sunt reprezentate sub formă de bare la fiecare vizită. Numărul de pacienți cu valori disponibile la vizitele corespunzătoare este indicat sub figură.

Creșteri ale concentrațiilor medii (AS) ale Hb totale au fost observate încă din luna 3 după perfuzia de Casgevy, au continuat să crească până la 12,5 (1,8) g/dl în luna 6 și au fost menținute ulterior.

Proporția medie (AS) de Hb alcătuită din HbF a fost de 43,2% (7,6%) în luna 6 și s-a menținut ulterior.

În concordanță cu creșterea concentrațiilor HbF, pentru toți pacienții cărora li s-a administrat doza, proporția medie (AS) a eritrocitelor circulante care exprimau HbF (celule F) în luna 3 a fost de 70,4% (14,0%) și a continuat să crească în timp până la 93,9% (12,6%) în luna 6, concentrațiile rămânând stabile ulterior, indicând o expresie pancelară susținută a HbF.

Analizele subgrupurilor care au evaluat efectele în subgrupuri de vârstă, sex, rasă sau genotip asupra criteriilor finale de evaluare legate de CVO și a parametrilor hematologici nu au sugerat diferențe datorate acestor factori.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Casgevy la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în β -talasemie și anemie falciformă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Casgevy este un medicament de terapie celulară autologă constând din celule CD34⁺ care au fost editate *ex vivo* prin CRISPR/Cas9. Natura Casgevy face ca studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea să nu fie aplicabile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Casgevy este un produs pe bază de celule CD34⁺ editat cu ajutorul tehnologiei CRISPR/Cas9, prin urmare, nu au fost efectuate studii convenționale de mutagenitate, carcinogenitate și fertilitate, toxicitate pentru funcția de reproducere și dezvoltare.

Caracteristicile toxicologice au fost evaluate la șoareci NSG imunodeficienți, iradiați subletal, tratați cu o doză de $3,33 \times 10^7$ celule CD34⁺ editate/kg greutate corporală. Nu au existat dovezi de toxicitate pentru organele țintă sau de tumorigenitate într-un studiu cu durată de 20 de săptămâni.

În timpul dezvoltării preclinice, potențialul de editare în afara țintei a fost evaluat la peste 5 000 de situsuri, inclusiv cele nominalizate pe baza variației genetice umane. Nu s-a observat nicio editare în afara țintei la celulele CD34⁺ editate de la donatori și pacienți sănătoși. Un studiu non-clinic ulterior punerii pe piață (Studiul U270) a evaluat 33 de situsuri candidate suplimentare pentru editare în afara țintei, nominalizate pe baza prezenței variațiilor genetice. Nu s-a observat nicio editare în afara țintei la 32 dintre aceste situsuri ale celulelor CD34⁺ editate de la pacienți. Un situs a prezentat editare în afara țintei din cauza unei alele variante minore prezente în 3 din cele 91 de probe de la pacienți (3,3%). Această variantă determină apariția unui motiv de legare pentru complexul ribonucleoproteic care conține endonucleaza Cas9 în regiunea intronică a genei care codifică carbamoil-fosfat sintetaza 1 (CPS1). Editarea în afara țintei a fost observată la o fracțiune mică de alele ($\leq 1\%$) și a inclus o inversiune echilibrată ($<0,25\%$). Editarea genetică în această alelă minoră nu este preconizată să aibă efecte adverse la pacienți, întrucât situsul în afara țintei se află într-un intron, iar CPS1 nu este exprimată în celulele hematopoietice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CryoStor CS5 (conține dimetil sulfoxid și dextran 40)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani la $\leq -135^{\circ}\text{C}$.

După decongelare

20 de minute la temperatura camerei ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Casgevy trebuie păstrat și transportat în faza de vapori a azotului lichid la $\leq -135^{\circ}\text{C}$ și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient.

Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Casgevy este furnizat în flacoane din copolimer olefinic ciclic pentru crioconservare. Fiecare flacon conține între 1,5 ml până la 20 ml de Casgevy.

Flacoanele sunt ambalate într-o cutie de carton. Fiecare cutie poate conține până la 9 flacoane. Cutia de carton exterioară finală conține un număr variabil de flacoane în funcție de doza specifică necesară pentru pacient.

Casgevy este expedit de la unitatea de producție la unitatea de depozitare a centrului de tratament într-un criorecipient. Un criorecipient poate conține mai multe cutii de carton, care pot conține mai multe flacoane, toate destinate unui singur pacient.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Nu eșantionați, nu modificați și nu iradiați medicamentul. Iradierea ar putea duce la inactivarea medicamentului.

Acest medicament conține celule umane din sânge. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Casgevy trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Primirea și depozitarea Casgevy

- Casgevy este expedit la centrul de tratament congelat în faza de vapori a azotului lichid.
- Confirmați datele de identificare ale pacientului pe eticheta (etichetele) medicamentului și pe Fișa de informații a lotului (FIL).
- A se păstra în faza de vapori a azotului lichid la $\leq -135^{\circ}\text{C}$ până când este gata de decongelare și administrare.

Pregătirea înainte de administrare

Pregătirea pentru perfuzie

- Coordonați momentul decongelării Casgevy și perfuzia. Confirmați în prealabil ora de perfuzie și ajustați ora de începere a decongelării astfel încât Casgevy să fie disponibil pentru perfuzie atunci

când pacientul este pregătit, deoarece Casgevy trebuie administrat în termen de 20 de minute de la decongelarea flaconului. Decongelați și perfuzați conținutul câte unui flacon pe rând.

- Înainte de decongelare, confirmați că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile despre pacient de pe flaconul (flacoanele) de Casgevy. Nu scoateți Casgevy din criorecipient dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat.
- O doză de Casgevy poate conține unul sau mai multe flacoane crioconservate specifice pacientului. Contabilizați toate flacoanele și confirmați că fiecare flacon se află în perioada de valabilitate, utilizând Fișa de informații despre lot (FIL) însoțitoare.
- Inspectați flaconul (flacoanele) pentru a vedea dacă există rupturi sau fisuri înainte de decongelare. Dacă un flacon este compromis, nu perfuzați conținutul.
- Adunați consumabilele necesare pentru decongelare și extrageți medicamentul din flacon (flacoane). Cu excepția băii de apă, aceste consumabile sunt de unică folosință. Pregătiți suficiente consumabile pentru fiecare flacon care urmează să fie administrat:
 - Baie de apă
 - Tampoane impregnate cu alcool
 - Adaptor pentru flacon (pentru a permite extragerea fără ac)
 - Filtru din oțel inoxidabil de 18 microni
 - Seringă luer-lock de 30 ml
 - Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (5 până la 10 ml sunt necesari pentru fiecare flacon)
 - Seringă luer-lock de 10 ml pentru clătire cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Decongelarea flacoanelor Casgevy

- Atunci când doza constă din mai multe flacoane, decongelați și administrați câte un flacon pe rând. În timpul decongelării unui flacon, flacoanele rămase trebuie să rămână criogenate la $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Decongelați fiecare flacon la 37°C folosind o baie de apă. Asigurați-vă că temperatura băii de apă nu depășește 40°C .
- Decongelați fiecare flacon ținând de gâtul flaconului, agitând ușor în sensul acelor de ceasornic și în sens invers. Acest lucru poate dura între 10 și 15 minute.
- Nu lăsați flaconul nesupravegheat în timpul decongelării.
- Decongelarea este completă atunci când nu mai sunt vizibile cristale de gheață în flacon.
- Scoateți flaconul din baia de apă imediat după decongelare.
- Produsul decongelat trebuie să se prezinte ca o dispersie celulară translucidă care nu conține particule străine.
- Perfuzați în următoarele 20 de minute de la decongelare.
- Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Administrarea Casgevy

Casgevy este destinat exclusiv pentru utilizare autologă. Identitatea pacientului trebuie să corespundă cu elementele de identificare a pacientului de pe flaconul (flacoanele) de Casgevy. Nu perfuzați Casgevy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat.

Doza unui pacient poate consta din mai multe flacoane. Toate flacoanele trebuie administrate. Trebuie perfuzat întregul volum al fiecărui flacon furnizat. Dacă sunt furnizate mai multe flacoane, administrați complet fiecare flacon înainte de a proceda la decongelarea și perfuzarea următorului flacon.

Fixarea adaptorului pentru flacon și a filtrului

- Îndepărtați urechiușa rabatabilă a capacului flaconului; curățați septul cu un tampon impregnat cu alcool.
- Îndepărtați capacul de pe vârful adaptorului.

- Cu degetul mare și arătătorul ambelor mâini, împingeți adaptorul în septul flaconului, aplicând o presiune egală până când auziți o singură pocnitură.
- Trageți în sus de adaptor până când simțiți că se blochează.
- Atașați filtrul la adaptorul pentru flacon.

Extragerea Casgevy din flacon

- Atașați o seringă goală de 30 ml la filtru.
- Retrageți întregul volum de medicament din flacon.
- Scoateți seringă plină de medicament din filtru și puneți-o deoparte.
- Extrageți 5-10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în seringă goală de 10 ml.
- Atașați seringă umplută cu soluție de clorură de sodiu la filtru.
- Injectați soluția de clorură de sodiu în flaconul de Casgevy și îndepărtați seringă goală de pe filtru. Aruncați seringă goală.
- Atașați la filtru seringă umplută cu medicament.
- Extrageți conținutul flaconului în seringă de medicament, apoi îndepărtați seringă de pe filtru.
- Eticheta opțională de identificare a medicamentului/pacientului poate fi desprinsă de pe Fișa cu informații despre lot (FIL) și aplicată pe seringă.

Administrarea Casgevy prin intermediul unui cateter venos central

- Casgevy trebuie administrat în următoarele 20 de minute de la decongelarea produsului.
- Efectuați o confirmare și o verificare a identității pacientului de către două persoane la patul pacientului înainte de perfuzarea fiecărui flacon.
- Casgevy se administrează sub formă de bolus intravenos (injectare intravenoasă rapidă).
- Volumul total de Casgevy administrat în decurs de o oră nu trebuie să depășească 2,6 ml/kg.
- Nu utilizați un filtru în linie atunci când perfuzați Casgevy.
- După administrarea fiecărui flacon de Casgevy, spălați linia primară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Repetăți pașii enumerați mai sus pentru fiecare flacon rămas.

După administrarea de Casgevy

- Monitorizați semnele vitale la fiecare 30 de minute din momentul în care este perfuzat primul flacon de Casgevy și până la 2 ore după administrarea ultimului flacon de Casgevy.
- După perfuzia de Casgevy, trebuie urmate procedurile standard de abordare terapeutică a pacientului după transplantul de CSH.
- Iradiați orice produse de sânge necesare în primele 3 luni după perfuzia de Casgevy.
- Pacienții trebuie să nu doneze sânge, organe, țesuturi sau celule în niciun moment în viitor.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Casgevy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Casgevy (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1787/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 februarie 2024
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Marea Britanie

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Statele Unite ale Americii

Lonza Netherlands B.V.
Urmonderbaan 20 B
6167 RD Geleen
Țările de Jos

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de utilizarea Casgevy (exagamglogen autotemcel) în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească de comun acord cu autoritatea națională competentă conținutul și formatul programului educativ.

DAPP va asigura, în fiecare stat membru în care Casgevy este pus pe piață, că profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pacienții/îngrijitorii care se așteaptă să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea Casgevy, au acces la/le sunt furnizate următoarele 2 pachete educaționale menite să evidențieze riscurile importante identificate și potențiale ale Casgevy. Aceste pachete vor fi traduse în limba locală pentru a asigura înțelegerea măsurilor de atenuare a riscului propuse de către medici și pacienți:

- **Materialul educațional pentru medic constă din**
 - Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
 - Rezumatul caracteristicilor produsului;
 - Ghid pentru pacienți/îngrijitori;
 - Card de alertă pentru pacient.
 - **Pachetul de informații pentru pacient este format din**
 - Ghid pentru pacienți/îngrijitori;
 - Card de alertă pentru pacient;
 - Prospect cu informații pentru pacient
 - **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele elemente principale:**
 - Profesionalul din domeniul sănătății va informa pacienții tratați cu Casgevy că există un risc important identificat de grefare plachetară întârziată și riscuri importante potențiale de eșec al grefării neutrofilelor și oncogeneză legată de editarea genică; și detaliile privind modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minimum.
- Atunci când prezintă Casgevy ca opțiune de tratament și înainte de a se lua o decizie de tratament, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să discute despre raportul risc-beneficiu al Casgevy, inclusiv următoarele:
- Grefare plachetară întârziată
 - Numărul de trombocite trebuie monitorizat și abordat terapeutic în conformitate cu ghidurile standard și cu raționamentul medical. Determinarea numărului de celule sanguine și alte teste adecvate trebuie avute în vedere cu promptitudine ori de câte ori apar simptome clinice care sugerează sângerare.

- Pacienții trebuie consiliați cu privire la riscul de grefare plachetară întârziată, la simptomele și semnele care ar putea indica o sângerare, de care trebuie să fie conștienți, precum și la necesitatea de a solicita asistență medicală în cazul în care prezintă semne sau simptome sugestive de sângerare.
 - Eșecul de grefare a neutrofilelor
 - Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește numărul absolut de neutrofile și infecțiile trebuie abordate terapeutic în conformitate cu ghidurile standard și cu raționamentul medical. În cazul eșecului de grefare a neutrofilelor, pacienții trebuie să fie perfuzați cu celule CD34⁺ de salvare nemodificate.
 - Pacienții trebuie consiliați cu privire la faptul că, în cazul eșecului de grefare a neutrofilelor după tratamentul cu Casgevy, aceștia vor necesita o perfuzie de celule CD34⁺ de rezervă și nu vor obține beneficiul tratamentului Casgevy, și vor fi în continuare expuși la riscuri pe termen lung.
 - o Oncogeneza legată de editarea genică
 - Oncogeneza legată de editarea genică este un risc teoretic. După tratamentul cu Casgevy, pacienții trebuie monitorizați anual (inclusiv prin hemoleucograma completă) în conformitate cu ghidurile standard și raționamentul medical. În cazul în care se prelevă probe de sânge și de măduvă osoasă pentru diagnosticarea unei malignități hematologice, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să preleve probe suplimentare pentru a fi analizate de către DAPP pentru a evalua asocierea malignității cu tratamentul Casgevy, în cazul în care se confirmă o malignitate.
 - Pacientul trebuie sfătuit cu privire la riscul teoretic al oncogenezei legate de editarea genică și să solicite asistență medicală dacă sunt prezente aceste semne sau simptome de mielodisplazie, leucemie și limfom.
 - Profesionistul din domeniul sănătății va furniza pacienților/îngrijitorilor Cardul de alertă pentru pacient și Ghidul pentru pacienți/îngrijitori.
 - Informațiile privind efectele pe termen lung sunt limitate. Prin urmare, participarea la un studiu pe termen lung, bazat pe registru, care evaluează rezultatele privind siguranța și eficacitatea pe termen lung la pacienții cărora li s-a administrat Casgevy pentru tratamentul TDT sau AFC este încurajată. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să le reamintească pacienților despre importanța înrolării în studiul pe bază de registru cu durata de 15 ani și modul de obținere a unor informații suplimentare.
- **Cardul de alertă pentru pacient** va conține următoarele elemente principale:
 - Acest card are rolul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății că pacientului i s-a administrat perfuzia cu Casgevy.
 - Pacientul trebuie să arate Cardul de alertă pentru pacient unui medic sau unei asistente medicale ori de câte ori are programări medicale.
 - Pacientul trebuie să facă analize de sânge conform indicațiilor medicului.
 - Pacientul trebuie să solicite sfatul medicului pentru orice semn de nivel scăzut al trombocitelor sau al celulelor albe din sânge: durere de cap severă, vânătăi anormale, sângerare prelungită sau sângerare în absența unei leziuni (cum ar fi sângerări nazale, sângerare din gingii, sânge în urină, scaun sau vărsături sau tuse cu sânge), febră, frisoane sau infecții.
 - Cancerele de sânge reprezintă un risc teoretic. Pacientul trebuie să solicite sfatul medicului pentru orice semne de oboseală, febră inexplicabilă, transpirații nocturne, scădere în greutate inexplicabilă, infecții frecvente, dificultăți de respirație sau umflarea glandelor limfatice.

- **Ghidul pentru pacienți/îngrijitori** trebuie să conțină următoarele elemente principale:

Ghidul explică importanța înțelegerii pe deplin a raportului risc-beneficiu al tratamentului cu Casgevy și faptul că există informații limitate despre efectele pe termen lung.

Prin urmare, înainte de a se lua o decizie cu privire la începerea terapiei, medicul va discuta despre următoarele cu pacientul/îngrijitorul:

- Cum riscul important identificat al grefării plachetare întârziată și riscul important potențial de eșec al grefei de neutrofile pot fi recunoscute și reduse la minimum, inclusiv necesitatea monitorizării trombocitelor și a neutrofilelor în mod regulat cu analize de sânge regulate până când acestea revin la concentrații sigure.
- Explicarea faptului că există un risc teoretic de oncogeneză legată de editarea genică și necesitatea monitorizării anuale.
- Explicarea faptului că, în cazul eșecului de grefare a neutrofilelor după tratamentul cu Casgevy, vor fi perfuzate celule de salvare nemodificate, iar pacientul nu va obține beneficii de la Casgevy, fiind în continuare expus posibilelor riscuri pe termen lung.
- Recomandarea de a solicita asistență medicală în cazul apariției oricăror semne de trombocite scăzute: durere de cap severă, vânătăi anormale, sângerare prelungită sau sângerare în absența unei leziuni (cum ar fi sângerări nazale, sângerare din gingii, sânge în urină, scaun sau vărsături, sau tuse cu sânge).
- Recomandarea adresată pacientului de a solicita asistență medicală pentru orice semne ale nivelului scăzut de celule albe din sânge: febră, frisoane sau infecții.
- Deoarece cancerul de sânge reprezintă un risc teoretic, recomandarea de a solicita asistență medicală pentru orice semne de cancer de sânge, cum ar fi oboseală, febră inexplicabilă, transpirații nocturne, scădere în greutate inexplicabilă, infecții frecvente, dificultăți de respirație sau mărirea în volum a ganglionilor limfatici.
- Pacientul va primi un Card de alertă pentru pacient care trebuie prezentat oricărui medic sau oricărei asistente medicale la orice programare medicală.
- Faptul că există informații limitate cu privire la efectele pe termen lung ale Casgevy și că participarea la studiul bazat pe registru pentru supravegherea pe termen lung cu durata de 15 ani este importantă.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza suplimentar siguranța și eficacitatea pe termen lung a exagamglogen autotemcelului la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) și cu anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu bazat pe date dintr-un registru, în conformitate cu un protocol convenit.	31 decembrie 2043

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului 111, un studiu de fază 1/2/3 care evaluează siguranța și eficacitatea unei doze unice de exagamglogen autotemcel la subiecții cu β -talasemie dependentă de transfuzii.	31 august 2026
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului 121, un studiu de fază 1/2/3 de evaluare a siguranței și eficacității unei doze unice de exagamglogen autotemcel la subiecții cu AFC severă.	31 august 2026
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului 151, un studiu de fază 3 pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei doze unice de exagamglogen autotemcel la copii cu AFC severă cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani.	31 decembrie 2027
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) și anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele intermediare ale studiului 161, un studiu de fază 3b pentru evaluarea eficacității și siguranței unei doze unice de exagamglogen autotemcel la subiecții cu TDT sau AFC severă.	31 decembrie 2027
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului 171, un studiu de fază 3 pentru evaluarea siguranței și eficacității unei doze unice de exagamglogen autotemcel la subiecții cu AFC severă, genotip β^S/β^C .	30 iunie 2032
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) și cu anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele intermediare ale unui studiu bazat pe date dintr-un registru, în conformitate cu un protocol convenit.	Rapoarte intermediare: 31 decembrie 2027 Rapoarte de progres: cu reînnoire anuală
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța exagamglogen autotemcelului la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii (TDT) și anemie falciformă (AFC) severă cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să prezinte rezultatele intermediare ale studiului 131, un studiu deschis de urmărire pe termen lung care evaluează siguranța și eficacitatea exagamglogen autotemcelului pe o perioadă de 15 ani la subiecții cu TDT și AFC severă care au primit tratament cu exagamglogen autotemcel în studii clinice anterioare.	Rapoarte intermediare: 31 august 2026 și 31 august 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Casgev 4-13 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
exagamglogen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule CD34⁺ umane autologe editate la nivelul regiunii enhancer specifice eritroidei a genei *BCL11A*.
Fiecare flacon conține 4-13 × 10⁶ celule/ml.
Acest medicament conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

CryoStor CS5 (conține dimetilsulfoxid și dextran 40). Pentru informații suplimentare, vezi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

1,5 până la 20 ml per flacon

Consultați Fișa de informații a lotului în ceea ce privește numărul de flacoane și de celule CD34⁺ per flacon pentru acest pacient.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flacoanele în cutia de carton, la $\leq -135^{\circ}\text{C}$, până când sunt gata de decongelare și administrare.
A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1787/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID-ul pacientului:
Prenume:
Nume:
Data nașterii pacientului:
COI ID:
Lot:
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Casgevy 4-13 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
exagamglogen autotemcel (celule CD34⁺)
Numai pentru administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID-ul pacientului:
Prenume:
Nume:
Data nașterii pacientului:
COI ID:
Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 până la 20 ml per flacon
A se vedea Fișa de informații a lotului în ceea ce privește numărul de flacoane și de celule CD34⁺ per flacon pentru acest pacient.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII PENTRU LOT (FIL) INCLUSĂ ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Casgevy $4-13 \times 10^6$ celule/ml dispersie perfuzabilă
exagamglogen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule CD34⁺ umane autologe editate la nivelul regiunii enhancer specifice eritroidei a genei *BCL11A*.
Fiecare flacon conține $4-13 \times 10^6$ celule/ml.
Acest medicament conține celule de origine umană.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ A MEDICAMENTULUI

Informații privind lotul (loturile) furnizat(e):

Număr lot	COI	SEC	DIN (Enumerați toate recoltările)	Număr de flacoane	Volum total (ml)	Concentrație ($\times 10^6$ celule/ml)	Total celule CD34 ⁺ ($\times 10^6$)

	Număr de flacoane pentru doză	Doză ($\times 10^6$ celule CD34 ⁺ /kg)
Total		

Eticheta (etichetele) pentru seringă incluse în acest pachet: [O etichetă de seringă tipărită pentru fiecare flacon.]

ID-ul pacientului:
Prenume:
Nume:
Data nașterii pacientului:
COI ID:
Lot

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare intravenoasă.

5. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Păstrați acest document și țineți-l la îndemână în momentul pregătirii pentru administrarea Casgevy.
Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați flacoanele în cutia de carton, la $\leq -135^{\circ}\text{C}$, până când sunt gata de decongelare și administrare. Atunci când doza constă din mai multe flacoane, decongelați și administrați câte un flacon pe rând. După decongelare, nu se recongelează.

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTULUI

EXP

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

SEC:

ID-ul pacientului:

Prenumele pacientului:

Numele de familie al pacientului:

Data nașterii pacientului:

COI ID:

DIN:

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1787/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient sau îngrijitor

Casgevy 4 - 13×10^6 celule/ml dispersie perfuzabilă exagamglogen autotemcel (celule CD34⁺)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Casgevy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Casgevy
3. Cum se prepară și se administrează Casgevy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Casgevy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Casgevy și pentru ce se utilizează

Ce este Casgevy

Casgevy este un produs de terapie genică, care conține substanța activă exagamglogen autotemcel.

Casgevy este făcut special pentru dumneavoastră folosind propriile dumneavoastră celule stem din sânge. Celulele stem sanguine se pot transforma în alte celule sanguine, inclusiv în celule sanguine roșii, celule sanguine albe și trombocite sanguine. Aceste celule sunt recoltate din sângele dumneavoastră, apoi sunt modificate genetic și redat dumneavoastră sub formă de transplant într-un spital.

Pentru ce se utilizează Casgevy

Casgevy este utilizat pentru a trata:

- **Persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, cu beta talasemie**, care au nevoie de transfuzii regulate de sânge (talasemie dependentă de transfuzii, TDT). Persoanele cu TDT nu produc suficientă hemoglobină, o proteină din sânge care transportă oxigenul în tot corpul, din cauza unui defect genetic. Acest lucru provoacă anemie și au nevoie de transfuzii de sânge regulate.
- **Persoanele cu vârsta de 12 ani și peste, cu anemie falciformă (AFC)**, care au crize dureroase frecvente (numite crize vaso-occlusive sau CVO). Pacienții cu AFC au o formă diferită de hemoglobină (hemoglobina celulelor în seceră sau HbS) față de alți oameni, din cauza unui defect genetic. HbS duce la globule roșii anormale în formă de seceră, care se grupează și nu se pot deplasa ușor prin vasele de sânge. Aceasta poate duce la blocarea vaselor de sânge, provocând CVO.

Cum acționează Casgevy

Casgevy acționează prin creșterea producției unui tip special de hemoglobină numit hemoglobină F (hemoglobină fetală sau HbF). Faptul de a avea mai multă HbF îmbunătățește producția și funcția

celulelor roșii din sânge. Ca urmare, se poate ca persoanele cu TDT să nu aibă nevoie de transfuzii de sânge și persoanele cu anemie falciformă să nu mai manifeste CVO.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Casgevy

Nu trebuie să vi se administreze Casgevy:

- **dacă sunteți alergic la exagamglogen autotemcel** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **dacă sunteți alergic la oricare dintre ingredientele** medicamentelor care vă vor fi administrate pentru a vă pregăti pentru tratamentul cu Casgevy (vezi pct. 3).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații vi se aplică sau dacă nu sunteți sigur. Tratamentul nu vă va fi administrat dacă sunteți alergic la oricare dintre aceste medicamente.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Casgevy.

Înainte de tratamentul cu Casgevy:

- Vi se vor administra **alte două tipuri de medicamente** înainte de a vi se administra Casgevy. Pentru mai multe informații despre aceste medicamente, vezi pct. 3.
 - **Medicament(e) de mobilizare** pentru a deplasa celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul sanguin, astfel încât să poată fi recoltate pentru a produce Casgevy. Această etapă va dura 2-3 zile.
 - **Medicamentul de condiționare** vă este administrat cu puțin timp înainte de a vi se administra Casgevy. Condiționarea creează spațiu în măduva osoasă pentru ca noi celule sanguine să crească după tratamentul cu Casgevy.
- Medicul va discuta despre **posibilul impact al medicamentului de condiționare asupra fertilității**. Vezi mai jos la „*Fertilitatea la bărbați și femei*”.
- La persoanele cu AFC, poate fi mai dificilă mutarea celulelor stem sanguine din măduva osoasă și, prin urmare, recoltarea acestora, comparativ cu persoanele cu TDT. Prin urmare, pot fi necesare mai multe mobilizări și recoltări la persoanele cu AFC decât la persoanele cu TDT.

După tratamentul cu Casgevy:

- Veți avea mai puține celule sanguine pentru o vreme, până când Casgevy se instalează în măduva osoasă. Aceasta include:
 - Valori scăzute ale trombocitelor (celule care ajută sângele să se coaguleze). Valorile scăzute ale trombocitelor pot provoca sângerări.
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne ale unui nivel scăzut al trombocitelor: dureri de cap severe, vânătăi anormale, sângerări prelungite sau sângerări fără leziuni, cum ar fi sângerări nazale, sângerări din gingii, sânge în urină, scaun sau vărsături, sau tuse cu sânge.
 - Niveluri scăzute ale neutrofilelor (un tip de celulă albă din sânge care, de obicei, previne infecțiile). Nivelurile scăzute ale neutrofilelor pot face ca infecțiile să fie mai probabile.
Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne ale unui nivel scăzut al celulelor albe din sânge: febră, frisoane sau alte semne de infecții cum sunt durere în gât, tuse sau dificultăți de respirație, durere sau arsură la urinare sau urinare mai frecventă, sau diaree.
- Medicul dumneavoastră va monitoriza nivelurile de celule sanguine și vă va administra tratamentul necesar. Medicul vă va spune când trombocitele și neutrofilele dumneavoastră revin la niveluri sigure.
- Medicul vă va monitoriza nivelul celulelor sanguine și starea generală de sănătate pentru a ajuta cercetătorii să înțeleagă efectele pe termen lung ale Casgevy.

- La unii pacienți, nivelul hemoglobinei poate fi mai mic decât cel așteptat în mod normal pentru vârsta și sexul lor.
- După tratamentul cu Casgevy există un risc teoretic de apariție a cancerelor de sânge (mielodisplazie, leucemie sau limfom), deși acest lucru nu a fost observat în studiile cu Casgevy. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cel puțin o dată pe an, pe o perioadă de 15 ani, pentru a depista eventuale semne de cancer de sânge.
- Ingredientele din Casgevy numite dimetilsulfoxid (DMSO), dextran 40 și Cas9 pot provoca reacții alergice grave. Medicul sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru semne și simptome ale unei reacții alergice atât în timpul, cât și după tratamentul cu Casgevy. Vezi și pct. 2 „Casgevy conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)”.
- Casgevy este testat pentru depistarea prezenței microbilor (agenți infecțioși), dar un mic risc de infecție rămâne. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru semne și simptome de infecții și vă va oferi tratament, după caz.
- După tratamentul cu Casgevy, **nu trebuie să donați** sânge, organe, țesuturi sau celule.
- Casgevy este produs din propriile dumneavoastră celule și vă este administrat doar dumneavoastră. Informațiile despre medicamentele pe bază de celule trebuie păstrate timp de 30 de ani la spitalul în care primiți tratamentul. Informațiile pe care personalul spitalului le păstrează vor include numele dumneavoastră, numele medicamentului și numărul (numerele) de lot de Casgevy pe care l-ați primit.

În cazul în care tratamentul cu Casgevy nu poate fi finalizat sau eșuează

În cazul în care Casgevy nu poate fi administrat după medicamentul de condiționare sau dacă celulele stem modificate din sânge nu se fixează în organism, medicul poate decide să vă facă o injecție în venă care conține celulele de salvare (propriile celule stem din sânge originale și netratate) care sunt recoltate și stocate înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 3). Dacă vi se dau celule de salvare, nu veți avea niciun beneficiu în urma tratamentului și veți avea în continuare nevoie de tratament fie pentru TDT, fie pentru AFC.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Casgevy nu trebuie administrat copiilor sub 12 ani. Nu se știe încă dacă Casgevy este sigur și eficace la acești copii.

Casgevy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați medicamente care elimină fierul din organism (agenți chelatori cum sunt dexteroxamină, deferipronă și/sau deferasirox) timp de cel puțin 7 zile înainte de administrarea medicamentului de condiționare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă și când puteți începe să luați aceste medicamente după tratamentul cu Casgevy.

Nu luați alte medicamente pentru anemie falciformă (cum ar fi hidroxiureea/hidroxycarbamida, crizanlizumab sau voxelotor) timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de a vi se administra medicamentele de mobilizare și condiționare. Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă și când trebuie să începeți să luați aceste medicamente după tratamentul cu Casgevy.

Vaccinurile numite „vaccinuri cu virusuri vii atenuate” nu trebuie administrate timp de 6 săptămâni înainte de medicamentul de condiționare utilizat pentru pregătirea pentru tratamentul cu Casgevy și nici după tratament, în timp ce sistemul dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare al organismului) se reface. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vă vaccinați.

Sarcina

Acest tratament nu trebuie administrat în timpul sarcinii din cauza posibilelor efecte ale medicamentului de condiționare. Efectele medicamentului la femeile gravide nu sunt cunoscute. Discutați cu medicul dumneavoastră despre o posibilă sarcină după ce vi s-a administrat Casgevy.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu Casgevy, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, **vi se va face un test de sarcină** înainte de a începe medicamentele de mobilizare și de condiționare pentru a vă asigura că nu sunteți gravidă.

Contracepția la bărbați și femei

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă sau un bărbat apt să conceapă un copil, **trebuie să utilizați o metodă contraceptivă** eficientă de la începutul tratamentului de mobilizare și **timp de cel puțin 6 luni** după ce vi s-a administrat Casgevy. Discutați cu medicul dumneavoastră despre ce metode de contracepție sunt adecvate.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul condiționării din cauza posibilelor efecte ale medicamentului de condiționare. Nu se cunoaște dacă ingredientele din Casgevy pot trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră în raport cu potențialele riscuri ale tratamentului.

Fertilitatea la bărbați și femei

Este posibil să nu mai puteți rămâne însărcinată sau concepe un copil după ce vi s-a administrat medicamentul de condiționare. **Trebuie să discutați despre opțiunile dumneavoastră cu medicul dumneavoastră înainte de tratament.** Acestea pot include păstrarea de material reproductiv (de exemplu, ovule, spermă) pentru a fi folosit mai târziu.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicamentul de mobilizare și medicamentele de condiționare utilizate înainte de tratamentul cu Casgevy pot provoca amețeli și oboseală. Dacă vă simțiți amețit, obosit sau dacă nu vă simțiți bine, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu luați parte la activități care necesită să fiți alert.

Casgevy conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține aproximativ 5,3-70 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,3-4% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Numărul total de flacoane care compun o doză variază în funcție de pacient.

Acest medicament conține aproximativ 50 mg DMSO per ml. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”.

3. Cum se prepară și se administrează Casgevy

Casgevy se administrează doar o singură dată.

Casgevy poate fi administrat numai într-un centru de tratament autorizat (spital specializat) de către medici cu experiență în transplanturi de celule stem și în tratamentul pacienților cu tulburări ale sângelui, cum ar fi TDT și AFC.

PASUL 1: Înainte de tratamentul cu Casgevy, un medic vă va administra un **medicament de mobilizare**. Acest medicament deplasează celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul sanguin. Celulele sunt apoi colectate într-un aparat care separă diferitele celule sanguine (acest lucru se numește *afereză*). Întreaga etapă poate avea loc de mai multe ori. Fiecare pas de recoltare durează aproximativ o săptămână.

„**Celulele de salvare**” sunt, de asemenea, recoltate și stocate la spital. Acestea sunt celulele stem existente în sângele dumneavoastră și sunt păstrate netratate pentru situația în care există o problemă în procesul de tratament. Vezi mai sus, la pct. 2, „*În cazul în care tratamentul cu Casgevy nu poate fi finalizat sau eșuează*”.

PASUL 2: Celulele stem din sângele dumneavoastră vor fi trimise la unitatea de producție unde sunt **utilizate pentru a produce Casgevy**. Este posibil să dureze până la 6 luni din momentul în care celulele dumneavoastră sunt colectate pentru a fabrica și testa Casgevy înainte de a fi trimis înapoi la medicul dumneavoastră.

PASUL 3: Cu puțin timp înainte de transplantul de celule stem, medicul vă va administra un **medicament de condiționare** în spital. Acest pas durează aproximativ 2 până la 6 zile și vă va pregăti pentru tratament prin îndepărtarea celulelor din măduva osoasă, astfel încât acestea să poată fi înlocuite cu celulele modificate din Casgevy. După ce vi se administrează acest medicament, numărul de celule din sânge va scădea la niveluri foarte mici (vezi pct. 4). În acest moment, veți rămâne în spital până după perfuzia de Casgevy.

PASUL 4: Unul sau mai multe flacoane de Casgevy vor fi administrate prin injectare într-o venă printr-un cateter venos central. Cateterele venoase centrale sunt tuburi subțiri, flexibile, care sunt introduse de un medic într-o venă mare pentru a avea acces la fluxul sanguin. Riscurile pe care le prezintă cateterele sunt infecțiile și formarea de cheaguri de sânge. Medicul și asistentele vă vor monitoriza pentru orice complicații legate de cateterul venos central. Administrarea tuturor injecțiilor poate dura câteva ore. După ce vi se administrează Casgevy, veți rămâne în spital, astfel încât echipa dumneavoastră medicală să vă poată monitoriza îndeaproape recuperarea. Aceasta poate dura aproximativ 2 luni, dar duratele pot varia. Un medic va decide când veți putea pleca acasă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală despre posibilele reacții adverse.

Unele reacții adverse sunt legate de medicamentul de mobilizare și de medicamentul de condiționare. Trebuie să citiți și prospectele acestor medicamente.

Următoarele reacții adverse grave pot apărea în primele zile sau săptămâni după tratament, dar pot apărea și mult mai târziu.

- Durere în partea superioară dreaptă a abdomenului, sub coaste, îngălbenirea ochilor sau a pielii, creștere rapidă în greutate, umflarea brațelor, picioarelor și a abdomenului și dificultăți de respirație.
Acestea pot fi semnele unei afecțiuni hepatice grave numite boală veno-ocluzivă.
- Dureri de cap severe, vânătăi anormale, sângerări prelungite sau sângerări fără leziuni, cum ar fi sângerări nazale, sângerări din gingii, sânge în urină, scaun sau vărsături sau tuse cu sânge.
Acestea pot fi semne de trombocitopenie, niveluri scăzute ale trombocitelor, care poate reduce capacitatea de coagulare a sângelui și poate duce la sângerare.
- Febră, frisoane sau infecții.
Acestea pot fi semne de neutropenie, niveluri scăzute ale celulelor albe din sânge denumite neutrofile, care luptă împotriva infecțiilor.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Alte reacții adverse apărute cu medicamentul de mobilizare și cu recoltarea celulelor

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de rău (greață)
- vărsături
- durere de cap
- durere de burtă
- durere musculară sau osoasă

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- afectare pulmonară cu simptome de durere bruscă în piept, febră, dificultăți de respirație și semne de acumulare de lichid în plămâni vizibile pe radiografia toracică, care apar în anemia falciformă (sindrom toracic acut)
- criză dureroasă de anemie falciformă (anemie falciformă cu criză)
- febră
- niveluri crescute de celule albe în sânge (leucocitoză)
- diaree
- durere în gură și gât
- amorțeală în gură
- durere articulară
- durere la nivelul întregului corp
- senzație de oboseală
- niveluri scăzute ale potasiului în sânge (hipopotasiemie)
- niveluri scăzute ale potasiului magneziului în sânge (hipomagneziemie)
- niveluri crescute ale fosfatului în sânge (hiperfosfatemie)

Alte reacții adverse care apar cu medicamentul de condiționare

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră în timpul unei perioade cu număr scăzut de neutrofile (un tip de globule albe) (neutropenie febrilă)
- niveluri scăzute de celule roșii în sânge (anemie)
- niveluri scăzute de limfocite, un tip de celule albe în sânge (limfopenie)
- niveluri scăzute de celule albe în sânge (leucopenie)
- niveluri scăzute de potasiu în sânge (hipopotasiemie)
- niveluri crescute de fosfat în sânge (hiperfosfatemie)
- niveluri scăzute de magneziu din sânge (hipomagneziemie)
- niveluri scăzute de fosfat în sânge (hipofosfatemie)
- retenție de fluide
- durere de cap
- febră
- senzație de oboseală
- sângerări nazale
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- durere la nivelul abdomenului
- inflamație a mucoasei stomacului
- constipație
- diaree
- durere în gură și gât
- inflamație a mucoaselor de la nivelul gurii și gingiilor (mucozită)
- scăderea poftei de mâncare
- scădere în greutate
- durere musculară sau osoasă

- piele uscată
- piele descuamată
- modificări de culoare a pielii și unghiilor
- pete mici de sânge sub piele
- erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului (alopecie)
- niveluri crescute ale bilirubinei în sânge, un produs de degradare a celulelor roșii, care poate provoca îngălbenirea pielii și a ochilor (hiperbilirubinemie)
- niveluri crescute în sânge ale unei enzime hepatice (alanin aminotransferază)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- simptome asemănătoare pneumoniei, cum ar fi febră, frisoane, tuse și probleme de respirație, care apar fără semne de infecție la plămâni (pneumonie acută idiopatică)
- incapacitatea plămânilor de a aduce oxigen în sânge (insuficiență respiratorie)
- dificultăți de respirație
- infecție în sânge (sepsis)
- infecție în sânge cauzată de bacteria *Klebsiella* (sepsis cauzat de *Klebsiella*)
- infecție a plămânului (pneumonie)
- infecție la nivelul gurii cauzată de o ciupercă (candidoză orală)
- infecție a foliculilor de păr (foliculită)
- frecvență crescută a bătăilor inimii (tahicardie)
- niveluri crescute în sânge ale enzimelor hepatice (aspartat aminotransferază, gamma-glutamilttransferază)
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- niveluri scăzute ale oxigenului în sânge (hipoxie)
- ficat mărit
- splină mărită
- leziuni ale nervilor la nivelul brațelor și/sau picioarelor, care provoacă durere sau amorțeală, senzație de arsură și furnicături (neuropatie periferică)
- probleme cu nervii care provoacă durere sau amorțeală, senzație de arsură și furnicături (neuropatie senzorială periferică)
- nevralgie
- probleme cu simțul gustului
- vedere încețoșată
- ochi uscați
- bufeuri
- tuse
- indigestie
- boală în care acidul din stomac se întoarce în esofag, parte a tubului digestiv (boală de reflux gastroesofagian)
- sângerare la nivelul gingiilor (sângerare gingivală)
- dureri de gât
- probleme de înghițire
- inflamație la nivelul intestinului gros, care provoacă durere și diaree (colită)
- inflamație a tubului digestiv (esofagită)
- vărsături cu sânge
- sângerare rectală
- inflamație a stomacului și intestinului
- ulcerații în gură
- durere la nivelul întregului corp
- durere la urinare
- sânge în urină
- lipsa menstruației
- sângeri între perioadele menstruale

- menstruație neregulată
- dureri vulvare și vaginale
- menopauză precoce
- creștere în greutate
- vânătăi
- mâncărimi
- înroșirea pielii
- piele uscată și îngroșată, cu crăpături (sau fisurată)
- niveluri scăzute ale tuturor tipurilor de celule în sânge (pancitopenie)
- niveluri scăzute de reticulocite, un tip de celule roșii imature (reticulocitopenie)
- sângerare într-o zonă a creierului implicată în echilibru și coordonare (hemoragie cerebeloasă)
- acumulare anormală a lichidului care înconjoară creierul și măduva spinării (hidrocefalie)
- niveluri scăzute de albumină, o proteină din sânge (hipoalbuminemie)
- niveluri scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie)
- dureri articulare
- creșterea timpului de coagulare a sângelui
- nivel mai crescut al unui indicator de inflamație (proteina C reactivă)
- timp mai îndelungat necesar pentru ca celulele transplantate să înceapă să crească și să producă celule sanguine normale (grefare întârziată)

Alte reacții adverse apărute cu Casgevy

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tulburări ale sistemului imunitar (limfohistiocitoză hemofagocitară) în care tipuri de celule albe (histiocyte și limfocite) se acumulează în organe, provocând inflamație în exces și distrugerea țesuturilor. Simptomele pot include febră care nu se datorează infecției și nu răspunde la antibiotice, ficatul și/sau splina mărite, erupții trecătoare pe piele, probleme de respirație, vânătăi apărute cu ușurință, tensiune arterială scăzută, modificări la nivelul rinichilor și probleme cardiace.
- dificultate în respirație, care ar putea necesita oxigen pentru a vă ajuta să respirați, uneori cu dureri în piept, febră, frisoane sau tuse (sindrom de insuficiență respiratorie acută)
- simptome asemănătoare pneumoniei, cum ar fi febră, frisoane, tuse și probleme de respirație, care apar fără semne de infecție la plămâni (pneumonie acută idiopatică)
- frecvență crescută a bătăilor inimii (tahicardie)
- niveluri scăzute de celule roșii în sânge (anemie)
- niveluri scăzute de celule albe în sânge (leucopenie)
- niveluri scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie)
- durere de cap
- senzații precum amorțeală, furnicături, înțepături (parestizie)
- sângerări nazale
- erupție trecătoare pe piele
- pete mici de sânge sub piele
- febră
- frisoane
- timp mai îndelungat necesar pentru ca celulele transplantate să înceapă să crească și să producă celule sanguine normale (grefare întârziată)
- evenimente precum frisoane și creșterea frecvenței cardiace la momentul în care vi se administrează Casgevy (reacții legate de perfuzie)

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă oricare dintre aceste reacții adverse se agravează.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Casgevy

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și asistentelor medicale.

Deoarece acest medicament va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală calificată, aceștia sunt responsabili pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă a acestuia.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare flacon.

A se păstra congelat, la o temperatură de -135°C sau mai mică, timp de până la doi ani. Păstrați flaconul (flacoanele) în cutie până la decongelare. Decongelați câte un flacon pe rând. Nu decongelați până când nu sunteți gata de perfuzie. Nu recongelați după decongelare. După decongelare, păstrați la temperatura camerei (20°C — 25°C) și perfuzați în decurs de 20 de minute.

Acest medicament conține celule sanguine umane. Pentru eliminarea medicamentelor neutilizate trebuie să fie urmate recomandările locale privind manipularea deșeurilor de materiale de proveniență umană.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Casgevy

- Substanța activă este exagamglogen autotemcel. Fiecare ml de Casgevy conține $4-13 \times 10^6$ celule (celule stem din sânge).
- Celelalte ingrediente sunt o soluție utilizată pentru conservarea celulelor congelate, care conține sodiu, dimetilsulfoxid (DMSO) și dextran 40. Vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Casgevy”.

Cum arată Casgevy și conținutul ambalajului

Casgevy este o dispersie perfuzabilă semitransparentă. Casgevy este furnizat în flacoane care conțin 1,5 ml până la 20 ml. Unul sau mai multe flacoane sunt ambalate într-o cutie de carton. O cutie de carton poate conține până la 9 flacoane. Numărul de flacoane este specific dozei fiecărui pacient. Doza dumneavoastră poate consta din mai multe fiole și cutii de carton.

Numele dumneavoastră și data nașterii, precum și informațiile codificate care vă identifică ca primitor sunt imprimate pe fiecare cutie și flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τελ/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Numai pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Casgevvy este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu eșantionați, nu modificați și nu iradiați medicamentul. Iradierea ar putea duce la inactivarea medicamentului.

Acest medicament conține celule umane din sânge. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Casgevvy trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Primirea și depozitarea Casgevvy

- Casgevvy este expediat la centrul de tratament într-un criorecipient.
- Confirmați datele de identificare ale pacientului pe eticheta (etichetele) medicamentului și pe Fișa de informații a lotului (FIL).
- A se păstra în faza de vapori a azotului lichid la $\leq -135^{\circ}\text{C}$ până când este gata de decongelare și administrare.

Prepararea înainte de administrare

- Coordonați momentul decongelării Casgevvy și perfuzia. Confirmați în prealabil ora de perfuzie și ajustați ora de începere a decongelării astfel încât Casgevvy să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit, deoarece Casgevvy trebuie administrat în termen de 20 de minute de la decongelarea flaconului. Decongelați și perfuzați câte un flacon pe rând.
- Înainte de decongelare, confirmați că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile despre pacient de pe flaconul (flacoanele) de Casgevvy. Nu decongelați flacoanele de Casgevvy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat.
- O doză de Casgevvy poate conține unul sau mai multe flacoane crioconservate specifice pacientului. Țineți evidența tuturor flacoanelor și confirmați termenul de valabilitate pentru fiecare flacon utilizând Fișa de informații despre lot (FIL) însoțitoare.
- Pregătiți consumabilele necesare pentru decongelare și extrageți medicamentul din flacon (flacoane). Cu excepția băii de apă, aceste consumabile sunt de unică folosință. Pregătiți suficiente consumabile pentru fiecare flacon care urmează să fie administrat:
 - Baie de apă
 - Tampoane impregnate cu alcool
 - Adaptor pentru flacon (pentru a permite extragerea fără ac)
 - Filtru din oțel inoxidabil de 18 microni
 - Seringă luer-lock de 30 ml
 - Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (5 până la 10 ml sunt necesari pentru fiecare flacon)
 - Seringă luer-lock de 10 ml pentru clătirea cu soluție de clorură de sodiu

Decongelarea flacoanelor Casgevvy

- Atunci când doza constă din mai multe flacoane, decongelați și administrați câte un flacon pe rând. În timpul decongelării unui flacon, flacoanele rămase trebuie să rămână criogenate/ la $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Decongelați fiecare flacon la 37°C folosind o baie de apă. Asigurați-vă că temperatura băii de apă nu depășește 40°C .

- Decongealați fiecare flacon ținând de gâtul flaconului, agitând ușor în sensul acelor de ceasornic și în sens invers. Acest lucru poate dura între 10 și 15 minute. Nu lăsați flaconul nesupravegheat în timpul decongelării.
- Decongelarea este completă atunci când nu mai sunt vizibile cristale de gheață în flacon.
- Scoateți flaconul din baia de apă imediat după decongelare.
- Medicamentul decongelat trebuie să se prezinte ca o suspensie celulară translucidă care nu conține particule străine.
- Perfuzăți în termen de 20 de minute de la decongelare.
- Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat.

Administrarea Casgevy

Casgevy este destinat exclusiv pentru utilizare autologă. Identitatea pacientului trebuie să corespundă cu elementele de identificare a pacientului de pe flaconul (flacoanele) de Casgevy. Nu perfuzați Casgevy dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund cu pacientul vizat.

Doza unui pacient poate consta din mai multe flacoane. Toate flacoanele trebuie administrate. Trebuie perfuzat întregul volum al fiecărui flacon furnizat. Dacă sunt furnizate mai multe flacoane, **administrați complet fiecare flacon înainte de a proceda la decongelarea și perfuzarea următorului flacon.**

1. Fixarea adaptorului pentru flacon și a filtrului

- Îndepărtați urechiușa rabatabilă a capacului flaconului; curățați septul cu un tampon impregnat cu alcool.
- Îndepărtați capacul de pe vârful adaptorului.
- Cu degetul mare și arătătorul ambelor mâini, împingeți adaptorul în septul flaconului, aplicând o presiune egală până când auziți o singură pocnitură.
- Trageți în sus de adaptor până când simțiți că se blochează.
- Atașați filtrul la adaptorul pentru flacon.

2. Extragerea Casgevy din flacon

- Atașați o seringă goală de 30 ml la filtru.
- Retrageți întregul volum de medicament din flacon.
- Scoateți seringă plină de medicament din filtru și puneți-o deoparte.
- Extrageți 5-10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în seringă goală de 10 ml.
- Atașați seringă umplută cu soluție de clorură de sodiu la filtru.
- Injectați soluția de clorură de sodiu și îndepărtați seringă goală de pe filtru. Aruncați seringă goală.
- Atașați la filtru seringă umplută cu medicament.
- Extrageți conținutul flaconului în seringă de medicament, apoi îndepărtați seringă de pe filtru.
- Eticheta opțională de identificare a medicamentului/pacientului poate fi desprinsă de pe Fișa cu informații despre lot (FIL) și aplicată pe seringă.

3. Administrarea de Casgevy prin intermediul unui cateter venos central

- Casgevy trebuie administrat în termen de 20 de minute de la decongelarea produsului.
- Efectuați o confirmare și o verificare a identității pacientului de către două persoane la patul pacientului înainte de perfuzarea fiecărui flacon.
- Casgevy se administrează sub formă de bolus intravenos.
- Volumul total de Casgevy administrat în decurs de o oră nu trebuie să depășească 2,6 ml/kg.
- Nu utilizați un filtru în linie atunci când perfuzați Casgevy.

- După administrarea fiecărui flacon de Casgevy, spălați linia primară cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Repetăți pașii enumerați mai sus pentru fiecare flacon rămas.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Casgevy trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Casgevy (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.