

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8

1. NÁZOV LIEKU

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Casgevy (exagamglogén-autotemcel) je geneticky modifikovaná autológna populácia buniek obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (*haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC), ktoré boli upravené *ex vivo* prostredníctvom CRISPR/Cas9 v zosilňovacej (*enhancer*) oblasti génu *BCL11A* špecifickej pre erytrocyty.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá injekčná liekovka lieku Casgevy špecifická pre pacienta obsahuje exagamglogén-autotemcel s koncentráciou geneticky modifikovanej autológnej populácie buniek obohatenej o CD34⁺ bunky špecifickej pre šaržu. Liek je balený v jednej alebo viacerých injekčných liekovkách obsahujúcich infúziu disperziu s celkovým obsahom 4-13 × 10⁶ buniek/ml populácie buniek obohatenej o životaschopné CD34⁺ bunky suspendované v kryokonzervačnom roztoku.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 až 20 ml infúznej disperzie.

Kvantitatívne údaje o lieku vrátane počtu injekčných liekoviek (pozri časť 6.), ktoré sa majú podať, sú uvedené v informačnom liste o šarži (*Lot information sheet*, LIS), ktorý sa nachádza vo vnútri uzáveru kryonádoby použitej na prepravu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 50 mg dimetylsulfoxidu (DMSO) na ml.

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Priehľadná bunková infúzna disperzia, bez cudzorodých častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

β-talasémia

Casgevy je indikovaný na liečbu β-talasémie závislej od transfúzie (*transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT) u pacientov vo veku 12 rokov a starších, u ktorých je vhodná transplantácia

hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell*, HSC), ale nie je k dispozícii príbuzný darca HSC, ktorý má zhodu v ľudských leukocytových antigénoch (*human leukocyte antigen*, HLA).

Kosáčikovitá anémia

Casgevy je indikovaný na liečbu kosáčikovitej anémie (*sickle cell disease*, SCD) u pacientov vo veku 12 rokov a starších s opakovanými vazookluzívnymi krízami (*vaso-occlusive crises*, VOC), u ktorých je vhodná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (HSC), ale nie je k dispozícii príbuzný darca HSC, ktorý má zhodu v ľudských leukocytových antigénoch (HLA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Casgevy musí podávať v špecializovanom centre lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciou HSC a liečbou pacientov s β -hemoglobinopatiami a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených týmto liekom.

Pred začatím mobilizácie, aferézy a myeloablačnej prípravy si overte, či je transplantácia hematopoetických kmeňových buniek pre pacienta vhodná.

Dávkovanie

Casgevy je určený na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Liečba pozostáva z jednej dávky s obsahom infúznej disperzie životaschopných CD34⁺ buniek v jednej alebo vo viacerých injekčných liekvoch.

Minimálna odporúčaná dávka lieku Casgevy je 3×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti.

Ďalšie informácie týkajúce sa dávky nájdete v sprievodnom informačnom liste o šarži (LIS).

Mobilizácia a aferéza

Na izoláciu buniek CD34⁺ na výrobu lieku je potrebné, aby pacienti podstúpili mobilizáciu CD34⁺ HSPC a následnú aferézu.

Počas každého cyklu mobilizácie a aferézy maximalizujte zber CD34⁺ buniek na výrobu lieku. Ak to pacient klinicky znáša, vykonajte zber buniek dva po sebe nasledujúce dni v jednom cykle. Na výrobu lieku sa odporúča ako celkový cieľ zber najmenej 20×10^6 CD34⁺ buniek/kg. Odobraté bunky sa majú poslať na výrobu lieku aj vtedy, keď sa celkový cieľ zberu nedosiahne. Ďalej sa vyžaduje odber najmenej 2×10^6 CD34⁺ buniek/kg na vytvorenie zálohy neupravených záchranných buniek. V prípade potreby je možné tretí deň odberu použiť na získanie záchranných buniek.

Ak sa po úvodnej výrobe lieku nezíska minimálna dávka lieku Casgevy, bude potrebné, aby pacient podstúpil dodatočné cykly mobilizácie a aferézy na získanie viac buniek pre dodatočnú výrobu. Každý cyklus mobilizácie a aferézy musí byť s odstupom najmenej 14 dní.

Ako záloha sa musí od pacienta odobrať $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg neupravených záchranných buniek a tieto bunky musia byť uchované kryokonzerváciou pred myeloablačnou prípravou a infúziou lieku Casgevy.

Neupravené bunky môžu byť potrebné ako záchranná liečba v niektorom z nasledujúcich prípadov: znehodnotenie lieku Casgevy po začatí myeloablačnej prípravy a pred infúziou Casgevy; zlyhanie prijatia štepu neutrofilov alebo strata prijatia štepu po infúzii lieku Casgevy.

Popis mobilizačného režimu použitého v klinickej štúdii je uvedený v časti 5.1. Informácie o mobilizačnom lieku (mobilizačných liekoch) pred liečbou liekom Casgevy vyhľadajte v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

β -talasémia

Odporúča sa, aby pred výkonom aferézy bola (boli) pacientom podaná (podané) transfúzia (transfúzie) červených krviniek (*red blood cell*, RBC) s cieľom udržať celkovú koncentráciu hemoglobínu (Hb) ≥ 11 g/dl.

Kosáčikovitá anémia

Odporúča sa, aby pred aferézou bola pacientom vykonaná výmena RBC alebo jednoduchá transfúzia (transfúzie) s cieľom udržať hladiny hemoglobínu S (HbS) < 30 % celkového Hb a súčasne celkovú koncentráciu hemoglobínu ≤ 11 g/dl.

8 týždňov pred plánovaným začiatkom mobilizácie a prípravy sa musia ukončiť terapie modifikujúce ochorenie (napr. hydroxyurea/hydroxykarbamid, krizanlizumab, voxelotor).

U pacientov s kosáčikovitou anémiou sa nesmie pre účely mobilizácie podávať faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF).

Príprava pred liečbou

Pred infúziou lieku Casgevy sa musí podať úplná myeloablačná príprava. Príprava nesmie začať skôr, ako je do špecializovaného centra doručená úplná sada injekčných liekoviek, ktorá tvorí plnú dávku lieku Casgevy a je potvrdená dostupnosť záložného súboru neupravených CD34⁺ buniek. Popis prípravného režimu použitého v klinickej štúdii pozri v časti 5.1. Informácie o myeloablačných liekoch na prípravu pred liečbou vyhľadajte v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

β -talasémia

Počas 60 dní pred myeloablačnou prípravou sa odporúča u pacienta udržiavať celkovú koncentráciu Hb ≥ 11 g/dl.

Kosáčikovitá anémia

Odporúča sa, aby v priebehu najmenej 8 týždňov pred začatím myeloablačnej prípravy bola pacientom vykonaná výmena RBC alebo jednoduchá transfúzia (transfúzie) s cieľom udržať hodnoty HbS < 30 % celkového Hb, pri udržaní celkovej koncentrácie Hb ≤ 11 g/dl. Pri začatí výmeny červených krviniek alebo jednoduchých transfúzií ukončíte terapie modifikujúce ochorenie (napr. hydroxyurea/hydroxykarbamid, krizanlizumab, voxelotor).

Liečba na cheláciu železa sa musí ukončiť najmenej 7 dní pred myeloablačnou prípravou.

Tiež je potrebné zvážiť profylaxiu kŕčov. Informácie o liekových interakciách s liekom na myeloablačnú prípravu vyhľadajte v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Podľa smerníc inštitúcie je potrebné zvážiť profylaxiu venookluzívneho ochorenia (*veno-occlusive disease*, VOD)/syndrómu obštrukcie hepatálnych sínusov.

Pred začatím režimu myeloablačnej prípravy je potrebné overiť si dostupnosť úplnej sady injekčných liekoviek tvoriacich dávku lieku Casgevy a neupravených záchranných buniek. Množstvo injekčných liekoviek a celkovú dávku lieku Casgevy si overte v informačnom liste o šarži (LIS) priloženom k zásielke lieku.

Premedikácia

Na zníženie možnosti reakcie z precitlivenosti sa pred infúziou lieku Casgevy odporúča premedikácia paracetamolom alebo difenhydramínom alebo ekvivalentným liekom podávaným podľa smerníc inštitúcie.

Osobitné populácie

Pacienti vo veku 35 rokov a starší

Casgevy nebol skúmaný u pacientov vo veku > 35 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Casgevy neboli v tejto populácii stanovené. Prínos liečby pre jednotlivého pacienta je potrebné zvážiť s ohľadom na riziká transplantácie HSC.

Porucha funkcie obličiek

Casgevy nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek definovanou ako odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie < 60 ml/min/1,73 m². Úprava dávky sa nevyžaduje.

Porucha funkcie pečene

Casgevy nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa nevyžaduje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Casgevy neboli u pacientov vo veku < 12 rokov stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Pacienti so séropozitivitou na vírus ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV), vírus hepatitídy B (hepatitis B virus, HBV) alebo vírus hepatitídy C (hepatitis C virus, HCV)

Casgevy nebol skúmaný u pacientov s HIV-1, HIV-2, HBV alebo HCV. Pred zberom buniek na výrobu uskutočnite skríning na HIV-1, HIV-2, HBV a HCV a akékoľvek ďalšie infekčné agens podľa miestnych smerníc. Casgevy sa nesmie použiť u pacientov s aktívnymi HIV-1, HIV-2, HBV alebo HCV.

Pacienti s transplantáciou HSC v minulosti

Liek Casgevy nebol skúmaný u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili alogénnu alebo autológnu transplantáciu HSC. U týchto pacientov sa liek Casgevy neodporúča.

Spôsob podávania

Casgevy je určený len na intravenózne použitie.

Od ukončenia myeloablačnej prípravy po podanie lieku Casgevy musí uplynúť najmenej 48 hodín. Casgevy sa musí podať najskôr 48 hodín a najviac 7 dní po poslednej dávke myeloablačnej prípravy.

Pred rozmrazením a podaním sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) lieku Casgevy a v sprievodnej dokumentácii. Celkový počet injekčných liekoviek sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v informačnom liste o šarži (LIS) (pozri časť 4.4).

Casgevy sa podáva intravenózne ako bolus centrálnym venóznym katétrom. Infúzia lieku Casgevy sa musí ukončiť čo najskôr a nie viac ako za 20 minút po rozmrazení. Ak je poskytnutých viac injekčných liekoviek, **musia sa podať všetky injekčné liekovky**. Infúziou sa musí podať úplný obsah každej injekčnej liekovky.

Podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podania, opatrení, ktoré je potrebné prijať v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie lieku Casgevy, pozri časť 6.6.

Po podaní lieku Casgevy

Po infúzii lieku Casgevy sa musí postupovať podľa štandardných postupov monitorovania a liečby po transplantácii HSC vrátane monitorovania kompletného krvného obrazu a potreby transfúzie.

V prípade potreby krvných produktov v priebehu 3 mesiacov po infúzii lieku Casgevy musia byť tieto ožiarené.

Po infúzii lieku Casgevy môže byť potrebné obnoviť cheláciu železa. Po infúzii lieku Casgevy sa vyhnite použitiu nemyelosupresívnych chelátorov železa najmenej počas 3 mesiacov a použitiu myelosupresívnych chelátorov železa najmenej počas 6 mesiacov. Keď je to vhodné, je možné namiesto chelácie železa použiť flebotómiu (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Je potrebné brať do úvahy kontraindikácie liekov na mobilizačnú a myeloablačnú prípravu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Je potrebné zvážiť osobitné upozornenia a opatrenia pre lieky na mobilizačnú a myeloablačnú prípravu.

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Casgevy je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Casgevy sa nesmie podať, ak informácie na obale lieku a informačnom liste o šarži (LIS) nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Prenos infekčných agensov

Hoci sa Casgevy testuje na sterilitu, mykoplazmy a endotoxíny, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú Casgevy, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Reakcie z precitlivenosti

Pri Casgevy existuje možnosť vzniku reakcií z precitlivenosti vrátane reakcií na Cas9. Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom (DMSO) alebo dextránom 40 v lieku Casgevy. Pacientov je potrebné počas infúzie a po nej pozorne sledovať. Životné funkcie (krvný tlak, tep srdca a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov sa majú monitorovať pred začiatkom infúzie a približne každých 30 minút od podania prvej injekčnej liekovky lieku Casgevy až do 2 hodín po podaní poslednej injekčnej liekovky lieku Casgevy.

Možné zlyhanie prijatia štepu neutrofilov

Možným rizikom pri transplantácii hematopoetických kmeňových buniek je zlyhanie prijatia štepu neutrofilov, definované ako nedosiahnutie prijatia štepu neutrofilov po infúzii lieku Casgevy a potreba použitia neupravených záchranných CD34⁺ buniek. U pacientov sa musí monitorovať absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil counts*, ANC) a infekcie sa musia liečiť podľa štandardných smerníc

a lekárskeho posúdenia. V prípade zlyhania štepu neutrofilov sa musia pacientom infúzne podať záchranné CD34⁺ bunky (pozri časť 4.8).

Oneskorené prijatie štepu trombocytov

Po liečbe s Casgevy sa v porovnaní s alogénnou HSC transplantáciou pozoroval dlhší medián času prijatia štepu trombocytov. Pred tým ako sa dosiahne prijatie štepu trombocytov existuje zvýšené riziko krvácania.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy krvácania podľa štandardných smerníc a lekárskeho posúdenia. Do dosiahnutia prijatia štepu trombocytov a úpravy počtu trombocytov sa musia vykonávať časté vyšetrenia počtu trombocytov. Kedykoľvek vzniknú klinické príznaky naznačujúce krvácanie, musí sa uskutočniť vyšetrenie krvného obrazu a iné vhodné vyšetrenia (pozri časť 4.8).

Riziko nedostatočnej mobilizácie/aferézy u pacientov s SCD

U pacientov s SCD môže byť v porovnaní s pacientmi s TDT potrebných viacero cyklov mobilizácie a aferézy a je u nich vyššie riziko zlyhania dostatočnej mobilizácie/aferézy. Odporúčaný celkový cieľový odber CD34⁺ pozri v časti 4.2. Informácie o priemernom počte cyklov mobilizácie a aferézy a celkovej miere ukončenia liečby pozri v časti 5.1.

Onkogenéza súvisiaca s úpravou génov

V klinických štúdiách s Casgevy neboli hlásené žiadne prípady myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu. V súvislosti s úpravou génov existuje teoretické riziko onkogenézy. Pacientov je potrebné monitorovať aspoň raz ročne (vrátane kompletného krvného obrazu) počas 15 rokov po ukončení liečby liekom Casgevy. Ak sa zistí myelodysplázia, leukémia alebo lymfóm, je nutné kontaktovať miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii, aby určil vhodné vzorky na analýzu.

Nie je možné vylúčiť riziko neúmyselnej úpravy mimo cieľovej oblasti v upravených CD34⁺ bunkách jednotlivca. Pri prehľadávaní ľudského genómu sa identifikovala úprava mimo cieľovej oblasti na jednom mieste variantu. Variant bol identifikovaný v 3,3 % (3/91) analyzovaných vzoriek pacientov (upravené CD34⁺ bunky). Aktuálne identifikované miesto mimo cieľovej oblasti sa nachádza v intróne génu, ktorý sa neexprimuje v hematopoetických bunkách, takže sa neočakávajú žiadne nežiaduce účinky (pozri časť 5.3).

Imunogenita

V klinických štúdiách s liekom Casgevy sa nepozorovali žiadne imunitne sprostredkované reakcie. Nie je známe, či vopred vytvorené protilátky proti Cas9, vrátane protilátok po nedávnej infekcii *Streptococcus pyogenes*, môžu viesť k imunitne sprostredkovaným reakciám a/alebo k odstráneniu buniek so zvyškami Cas9.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Casgevy nesmú darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Dlhodobé sledovanie

Pacienti musia byť každoročne sledovaní (vrátane kompletného krvného obrazu) podľa štandardných smerníc a lekárskeho posúdenia. Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do systému dlhodobého sledovania na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti lieku Casgevy.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 5,3 mg až 70 mg sodíka v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,3 až 4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka u dospelého.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri liekoch na mobilizačnú a myeloablačnú prípravu je potrebné brať do úvahy interakcie medzi liekmi.

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie. Nepredpokladá sa, že liek Casgevy interaguje so skupinou enzýmov hepatálneho cytochrómu P450 alebo s transportérmi liekov.

Použitie hydroxyurey/hydroxykarbamidu sa musí ukončiť najmenej 8 týždňov pred začiatkom mobilizácie a prípravy. S použitím hydroxyurey/hydroxykarbamidu po infúzii Casgevy nie sú žiadne skúsenosti.

Najmenej 8 týždňov pred začiatkom mobilizácie a prípravy ukončíte použitie vexolotoru a krizanlizumabu, pretože ich interakčný potenciál s mobilizačnými a myeloablačnými liekmi nie je známy.

Liečba chelátormi železa musí byť ukončená najmenej 7 týždňov pred začiatkom myeloablačnej prípravy z dôvodu potenciálnej interakcie s prípravnými liekmi. Niektoré chelátory železa sú myelosupresívne. Po infúzii lieku Casgevy sa vyhnite použitiu nemyelosupresívnych chelátorov železa najmenej počas 3 mesiacov a použitiu myelosupresívnych chelátorov železa najmenej počas 6 mesiacov. Ak je to vhodné, namiesto chelácie železa je možné použiť flebotómiu.

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Casgevy alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovať živými očkovacími látkami najmenej 6 týždňov pred začiatkom prípravy pred liečbou, počas liečby liekom Casgevy a do hematologického zotavenia po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím každého cyklu mobilizácie je nutné vykonať tehotenský test zo séra a jeho negativitu opakovane preveriť pred myeloablačnou prípravou. Neexistujú dostatočné údaje o expozícii, ktoré by poskytli presné odporúčanie na dĺžku používania antikoncepcie po liečbe s liekom Casgevy. Ženy vo fertilnom veku a muži schopní počať dieťa musia používať účinné metódy antikoncepcie od začiatku mobilizácie až najmenej počas 6 mesiacov po podaní myeloablačnej prípravy. Informácie vyhľadajte aj v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre liek na myeloablačnú prípravu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo klinických údajov o použití exagamglogén-autotemcelu u gravidných žien. S exagamglogén-autotemcelom sa na zvieratách nevykonali žiadne reprodukčné štúdie a štúdie vývojovej toxicity, ktoré by zhodnotili, či môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidným ženám. Nie je známe, či exagamglogén-autotemcel môže prechádzať do plodu. Kvôli riziku spojenému s myeloablačnou prípravou sa Casgevy nesmie podávať počas gravidity. Gravidita po liečbe liekom Casgevy sa má prekonzultovať s ošetroujúcim lekárom (pozri vyššie usmernenie o antikoncepcii).

Dojčenie

Nie je známe, či sa exagamglogén-autotemcel vylučuje do ľudskej mlieka alebo či prechádza do dojčeného dieťaťa. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Informácie o použití myeloablačného prípravného lieku (liekov) počas dojčenia vyhľadajte v Súhrne charakteristických vlastností lieku (liekov). Kvôli potenciálnym rizikám spojeným s myeloablačnou prípravou sa má dojčenie počas myeloablačnej prípravy prerušiť.

Dojčenie po liečbe liekom Casgevy sa má prekonzultovať s ošetrovateľom, pričom do úvahy sa majú zobrať prínos dojčenia pre dieťa a akékoľvek potenciálne vedľajšie udalosti spôsobené liekom Casgevy alebo existujúcim ochorením matky.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch exagamglogén-autotemcelu na fertilitu u ľudí. Účinky na mužskú a ženskú fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. K dispozícii sú údaje o riziku neplodnosti súvisiacej s myeloablačnou prípravou. Z toho dôvodu sa odporúča zvážiť možnosti zachovania fertility, ako sú kryokonzervácia spermií alebo vajícok pred liečbou, ak je to možné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Casgevy nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Do úvahy treba zobrať účinok liekov na mobilizačnú a myeloablačnú prípravu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť lieku Casgevy sa hodnotila v dvoch otvorených štúdiách s jedným ramenom (štúdia 111 a štúdia 121) a v jednej dlhodobej štúdii následného sledovania (štúdia 131), v ktorých bolo liekom Casgevy liečených 97 dospelých pacientov s TDT alebo SCD.

Liečba liekom Casgevy predchádzala mobilizácia periférnej krvi pomocou faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF) a plerixaforu u pacientov s TDT a iba plerixaforom u pacientov s SCD, po ktorých nasledovali aferéza a myeloablačná príprava busulfánom.

Profil bezpečnosti bol vo všeobecnosti konzistentný s profilom očakávaným pri myeloablačnej príprave busulfánom a pri transplantácii HSC po mobilizácii a aferéze.

Medián (min, max) dĺžky sledovania po podaní lieku Casgevy bol 22,8 (2,1; 51,1) mesiacov u pacientov s TDT (n=54) a 17,5 (1,2; 46,2) mesiacov u pacientov s SCD (n=43).

Závažné nežiaduce reakcie prísúdené lieku Casgevy sa vyskytli u 2 (3,7 %) pacientov s TDT: 1 (1,9 %) pacient s hemofagocytovou lymfohistiocytózou, syndrómom akútnej respiračnej tiesne, syndrómom idiopatickej pneumónie a bolesťou hlavy; 1 (1,9 %) pacient s oneskoreným prijatím štepu a trombocytopéniou. U žiadneho pacienta s SCD nebola závažná nežiaduca reakcia prísúdená lieku Casgevy.

Život-ohrozujúca závažná nežiaduca reakcia cerebelárnej hemorágie sa vyskytla u 1 (1,9 %) pacienta s TDT a bola prísúdená myeloablačnej príprave busulfánom.

Jeden (2,3 %) pacient s SCD zomrel v dôsledku infekcie COVID-19 a následného respiračného zlyhania. Táto udalosť nebola spojená s liekom Casgevy.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

V tabuľkách 1, 2, 3 a 4 sú zoznamy nežiaducich reakcií prisúdených mobilizácii/aferéze G-CSF a plerixaforom, mobilizácii/aferéze len plerixaforom, myeloablačnej príprave busulfánom a lieku Casgevy, v uvedenom poradí, ktoré sa udiali u pacientov s TDT a SCD v klinických štúdiách s liekom Casgevy.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie prisúdené mobilizácii/aferéze u pacientov s TDT liečených G-CSF a plerixaforom (N=59)

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		Leukocytóza, trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokaliémia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bolesť orofaryngu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Bolesť brucha, vracanie, hnačka, orálna hypestézia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť *	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť, pyrexia

* Muskuloskeletálna bolesť zahŕňala bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť šije, nekardiálnu bolesť na hrudníku, bolesť končatín.

Table 2: Nežiaduce reakcie prisúdené mobilizácii/aferéze u pacientov s SCD liečených plerixaforom (N=58)

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému		Kosáčikovitá anémia s krízou
Poruchy metabolizmu a výživy		Hyperfosfatémia, hypomagneziémia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Akútny hrudný syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha *, nauzea, vracanie	Hnačka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť †	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť, únava

* Bolesť brucha zahŕňala bolesť hornej časti brucha.

† Muskuloskeletálna bolesť zahŕňala bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť na hrudníku, bolesť šije, nekardiálnu bolesť na hrudníku a bolesť končatín..

Tabuľka 3: Nežiadúce reakcie prisúdené myeloablačnej príprave busulfánom u pacientov s TDT a SCD (n=97)*

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy		Pneumónia, sepsa, klebsiellová sepsa, orálna kandidóza, folikulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, febrilná neutropénia, neutropénia, anémia, lymfopénia †, leukopénia	Pancytopenia, retikulocytopenia, splenomegália
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hyperfosfatémia, hypomagneziémia, zadržiavanie tekutín, hypofosfatémia	Hypoalbuminémia, hypokalcémia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Cerebelárna hemorágia, hydrocefalus, periférna senzorická neuropatia, periférna neuropatia, neuralgia, dysgeúzia
Poruchy oka		Rozmazané videnie, suché oko
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia
Poruchy ciev		Hypotenzia, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Epistaxa, orofaryngeálna bolesť	Respiračné zlyhanie, syndróm idiopatickej pneumónie, hypoxia, dyspnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Mukozitída ‡, nauzea, vracanie, bolesť brucha §, hnačka, zápcha, gastritída	Kolitída, dyspepsia, krvácanie z d'asien, gastroezofageálny reflux, hemateméza, ezofagitída, dysfágia, gastrointestinálny zápal, hematochézia, ulcerácie v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Venookluzívna choroba pečene, hyperbilirubinémia, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy	Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy, hepatomegália, zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Poruchy pigmentácie #, exfoliácia kože, alopecia, petechie, suchá koža, vyrážka **	Pruritus, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť††	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, hematuria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Amenorea, krvácanie mimo menštruačného cyklu, vulvovaginálna bolesť, dysmenorea, nepravidelná menštruácia, predčasná menopauza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, únava	Bolesť

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Veľmi časté	Časté
Laboratorne a funkčné vyšetrenia	Zníženie telesnej hmotnosti	Zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, zvýšenie hodnoty C-reaktívneho proteínu, zvýšenie telesnej hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Oneskorené prijatie štepu, subkutánný hematóm, abrázia kože, lacerácia kože

*Frekvencia je založená na najvyššej incidencii v štúdií 111 u pacientov s TDT alebo v štúdií 121 u pacientov s SCD.

† Lymfopénia zahŕňala zníženie počtu CD4 lymfocytov a zníženie počtu lymfocytov.

‡ Mukozitída zahŕňala análny zápal, zápal sliznice, zápal faryngu a stomatitídu.

Bolesť brucha zahŕňala abdominálny diskomfort, bolesť dolnej časti brucha, bolesť hornej časti brucha, abdominálnu citlivosť a diskomfort v epigastriu.

Poruchy pigmentácie zahŕňali pigmentáciu nechťov, hyperpigmentáciu kože a hypopigmentáciu kože.

** Vyrážka zahŕňala dermatitídu, erytematóznu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulo-papulárnu vyrážku a papulárnu vyrážku.

†† Muskuloskeletálna bolesť zahŕňala bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť hrudníka a bolesť končatín.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie prisúdené lieku Casgevy u pacientov s TDT a SCD (n=97)

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfopénia †, ‡	Trombocytopénia †, neutropénia †, anémia †, leukopénia †
Poruchy imunitného systému		Hemofagocytová lymfohistiocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypokalcémia †
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy †, parestézia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia †
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Syndróm akútnej respiračnej tiesne, syndróm idiopatickej pneumónie †, epistaxa †
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka †, §, petechie †
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Zimnica †, pyrexia †
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Oneskorené prijatie štepu †, reakcie spojené s infúziou #

* Frekvencia je založená na najvyššej incidencii v štúdií 111 u pacientov s TDT alebo v štúdií 121 u pacientov s SCD.

† Najmenej jedna udalosť bola prisúdená myeloablačnej príprave busulfánom.

‡ Lymfopénia zahŕňala zníženie počtu CD4 lymfocytov a zníženie počtu lymfocytov.

§ Vyrážka zahŕňala dermatitídu.

Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňali zimnicu, sinusovú tachykardiu a tachykardiu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Prijatie štepu trombocytov

Prijatie štepu trombocytov bolo definované ako 3 po sebe nasledujúce merania počtu trombocytov s výsledkom $\geq 20 \times 10^9/l$ u pacientov s TDT a 3 po sebe nasledujúce merania počtu trombocytov s výsledkom $\geq 50 \times 10^9/l$ u pacientov s SCD, ktoré boli získané v 3 rôzne dni po infúzii lieku Casgevy, bez podania transfúzie trombocytov počas 7 dní. Všetci pacienti dosiahli prijatie štepu trombocytov.

V štúdií 111 bol medián (min, max) času do prijatia štepu trombocytov u pacientov s TDT 44 (20, 200) dní (n=53), pričom jeden zostávajúci pacient dosiahol prijatie štepu trombocytov po

vykonaní priebežnej analýzy. Medián (min, max) času do prijatia štep trombocytov bol 45 (20, 199) dní u dospievajúcich pacientov a 40 (24, 200) dní u dospelých pacientov. U pacientov bez sleziny bol medián času do prijatia štep trombocytov kratší než u pacientov s intaktnou slezinou. Medián (min, max) času do prijatia štep trombocytov bol u dospelých pacientov 34,5 (20, 78) dní u pacientov bez sleziny a 46 (27, 200) dní u pacientov s intaktnou slezinou.

V štúdií 121 bol medián (min, max) času do prijatia štep trombocytov u pacientov s SCD 35 (23, 126) dní (n=43). Medián (min, max) času do prijatia štep trombocytov bol 44,5 (23, 81) dní u dospievajúcich pacientov a 32 (23, 126) dní u dospelých pacientov.

Medzi udalosťami s krvácaním a časom do prijatia štep trombocytov po liečbe liekom Casgevy sa nepozorovala žiadna asociácia.

Prijatie štep neutrofilov

Prijatie štep neutrofilov bolo definované ako 3 po sebe nasledujúce merania absolútneho počtu neutrofilov (ANC) s výsledkom ≥ 500 buniek/ μl v 3 rôzne dni po infúzii lieku Casgevy, bez použitia neupravených záchranných $\text{CD}34^+$ buniek. Prijatie štep neutrofilov sa dosiahlo u všetkých pacientov a žiadny pacient nedostal záchranné $\text{CD}34^+$ bunky.

V štúdií 111 bol medián (min, max) času do prijatia štep neutrofilov u pacientov s TDT 29 (12, 56) dní (n=54). Medián (min, max) času do prijatia štep neutrofilov bol 31 (19, 56) dní u dospievajúcich pacientov a 29 (12, 40) dní u dospelých pacientov.

V štúdií 121 bol medián (min, max) času do prijatia štep neutrofilov u pacientov s SCD 27 (15, 40) dní (n=43). Medián (min, max) času do prijatia štep neutrofilov bol 28 (24, 40) dní u dospievajúcich pacientov a 26 (15, 38) dní u dospelých pacientov.

Medzi infekciami a časom do prijatia štep neutrofilov sa nepozorovala žiadna asociácia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť lieku Casgevy sa hodnotila u 31 dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov až mladších ako 18 rokov s TDT alebo SCD. Medián (min, max) veku dospievajúcich pacientov s TDT bol 14 (12, 17) rokov a u pacientov s SCD bol 15 (12, 17) rokov. Medián (min, max) dĺžky sledovania bol 19,6 (2,1; 26,6) mesiacov u dospievajúcich pacientov s TDT a 14,7 (2,5; 18,7) mesiacov u dospievajúcich pacientov s SCD. Profil bezpečnosti bol vo všeobecnosti konzistentný medzi dospievajúcimi a dospelými pacientmi. Časy prijatia štep boli u dospievajúcich a dospelých pacientov podobné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neaplikovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, iné hematologické liečivá, ATC kód: B06AX05

Mechanizmus účinku

Casgevy je bunková terapia pozostávajúca z autológnych CD34⁺ hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek (HSPC) upravených *ex vivo* technológiou CRISPR/Cas9. Vysokošpecifická vodiaca RNA umožňuje CRISPR/Cas9 vyrobiť presné prerušenie dvojvláknovej DNA na mieste väzby kritického prepisovacieho faktoru (GATA1) na *BCL11A* géne v zosilňovacej (*enhancer*) oblasti špecifickej pre erytrocyty. V dôsledku úpravy je GATA1 ireverzibilne poškodená a expresia BCL11A znížená. Znížená expresia BCL11A vedie k zvýšeniu expresie γ -globínu a produkcie proteínu fetálneho hemoglobínu (*foetal haemoglobin*, HbF) v erytrocytoch, čo nahradí chýbajúci globín pri β -talasémii závislej od transfúzie (TDT) a aberantný globín pri kosáčikovitej anémii (SCD), čo sú základné príčiny ochorenia. U pacientov s TDT sa očakáva, že produkcia γ -globínu opraví nerovnováhu α -globínu a non- α -globínu, čo znižuje neefektívnu erytropoézu a hemolýzu a zvyšuje hladiny celkového hemoglobínu. U pacientov so závažnou SCD sa od expresie HbF očakáva zníženie vnútrobunkovej koncentrácie HbS, čo ochraňuje červené krvinky pred kosáčikovatením.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku Casgevy sa hodnotila u dospievajúcich a dospelých pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) alebo s kosáčikovitou anémiou (SCD) v dvoch otvorených štúdiách s jedným ramenom (štúdia 111 a štúdia 121) a jednej dlhodobej štúdii následného sledovania (štúdia 131).

β -talasémia závislá od transfúzie

Štúdia 111 je pokračujúca otvorená, multicentrická štúdia s jedným ramenom na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti lieku Casgevy u dospelých a dospievajúcich pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie. Po ukončení 24-mesačného sledovania v štúdii 111 boli pacienti vyzvaní, aby vstúpili do štúdie 131, pokračujúcej dlhodobej štúdie bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti boli spôsobilí na zaradenie do štúdie, ak v minulosti potrebovali najmenej 100 ml/kg/rok alebo 10 jednotiek/rok transfúzie RBC počas 2 rokov pred zaradením. Tiež sa vyžadovalo, aby u pacientov boli Lanského alebo Karnofského skóre ≥ 80 %.

Pacienti nemohli byť zaradení do štúdie, ak bol pre nich k dispozícii príbuzný darca HSC so zhodou v HLA. Pacienti s výrazne zvýšeným množstvom železa v srdci (napr. pacienti s kardiálnym T2* menším ako 10 ms pri zobrazení magnetickou rezonanciou (*magnetic resonance imaging*, [MRI])) alebo s pokročilým ochorením pečene nemohli byť do štúdie zaradení. MRI pečene sa vyšetrovalo u všetkých pacientov. Pacienti s výsledkami MRI, ktoré preukazovali obsah železa v pečeni ≥ 15 mg/g podstúpili biopsiu pečene za účelom ďalšieho zhodnotenia. Pacienti, u ktorých sa pri biopsii pečene preukázala premostujúca fibróza alebo cirhóza nemohli byť do štúdie zaradení.

Z 59 pacientov v štúdii 111, u ktorých bola začatá mobilizácia, 3 pacienti (5,1 %) ukončili účasť v štúdii pred podaním infúzie lieku Casgevy, všetci z dôvodu odvolania súhlasu.

Kľúčové demografické a východiskové charakteristické vlastnosti pre (1) všetkých pacientov zaradených do štúdie 111 a (2) všetkých pacientov, ktorým bola podaná infúzia lieku Casgevy v štúdii 111, sú uvedené nižšie v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu 111

Demografia a charakteristiky ochorenia	Liek Casgevy Zaradení pacienti (n=59) §	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia † (n=54)
Vek (roky), n (%) Dospelí (≥ 18 a ≤ 35 rokov) Dospievajúci (≥ 12 a < 18 rokov) Všetky vekové kategórie (≥ 12 a ≤ 35 rokov) Medián (min, max)	39 (66,1 %) 20 (33,9 %) 19 (12; 35)	35 (64,8%) 19 (35,2%) 20 (12; 35)
Pohlavie, n (%) Ženské Mužské	28 (47,5 %) 31 (52,5 %)	25 (46,3%) 29 (53,7%)
Rasa, n (%) Azijská Biela Viaceré rasy Iné Nezistená	25 (42,4 %) 19 (32,2 %) 3 (5,1 %) 3 (5,1 %) 9 (15,3 %)	23 (42,6%) 18 (33,3%) 3 (5,6%) 2 (3,7%) 8 (14,8%)
Genotyp, n (%) β ⁰ /podobné -β ⁰ ‡ Nepodobné-β ⁰ /β ⁰	38 (64,4 %) 21 (35,6 %)	33 (61,1%) 21 (38,9%)
Východiskový ročný objem transfúzie RBC (ml/kg) Medián (min, max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Východiskové ročné epizódy transfúzie RBC Medián (min, max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Intaktná slezina, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Východisková koncentrácia železa v pečeni (mg/g) Medián (min, max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Východisková koncentrácia železa v srdci T2* (ms) Medián (min, max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Východiskový feritín v sére (pmol/l) Medián (min, max)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

§ n predstavuje celkový počet zaradených pacientov, ktorí podpísali informovaný súhlas.

† Priebežná analýza sa uskutočnila na základe uzávierky údajov v apríli 2023 s 54 pacientmi, ktorým bol podaný liek Casgevy a 2 pacientmi, ktorí čakali na podanie infúzie lieku Casgevy.

‡ Nízka až žiadna produkcia endogénneho β-globínu (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 a IVS-I-110/IVS-I-110)

Mobilizácia a aferéza

Na udržanie koncentrácie Hb ≥ 11 g/dl podstúpili pacienti pred mobilizáciou a aferézou transfúziou RBC a s transfúziami pokračovali až do začatia myeloablačnej prípravy.

Na mobilizáciu kmeňových buniek pre aferézu bol pacientom v štúdiu 111 podávaný faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF). Pacientom so slezinou sa podávala plánovaná dávka 5 µg/kg G-CSF približne každých 12 hodín intravenóznou alebo subkutánnou injekciou počas 5 až 6 dní. Pacientom po splenektómii sa podávala plánovaná dávka 5 µg/kg G-CSF jedenkrát denne počas 5 až 6 dní. Ak u pacientov po splenektómii nedošlo k vzostupu bielych krviniek (WBC) alebo počtu CD34+ buniek v periférnej krvi, bola dávka zvýšená na podávanie každých 12 hodín. Po 4 dňoch podávania G-CSF dostali všetci pacienti plerixafor v plánovanej dávke 0,24 mg/kg podávanej subkutánnou injekciou približne 4 až 6 hodín pred každou plánovanou aferézou. Aferéza sa vykonávala až počas 3 po sebe nasledujúcich dní, aby sa dosiahol cieľ zberu buniek na výrobu a neupravených záchranných

CD34⁺ buniek. Priemerný počet (SD) a medián (min, max) počtu cyklov mobilizácie a aferézy potrebných na výrobu lieku Casgevy a na zber záchranných CD34⁺ buniek bol 1,3 (0,7) a 1 (1, 4), v uvedenom poradí.

Príprava pred liečbou

Pred liečbou liekom Casgevy sa u všetkých pacientov uskutočnila úplná myeloablačná príprava busulfánom. Busulfán sa podával počas 4 po sebe nasledujúcich dní intravenózne centrálnym venóznym katétrom v plánovanej úvodnej dávke 3,2 mg/kg/denne alebo 0,8 mg/kg každých 6 hodín. Plazmatické hladiny busulfánu boli stanovené pomocou sériových krvných odberov a dávka sa upravovala tak, aby sa udržalo cieľové rozmedzie expozície. Pri dávkovaní jedenkrát denne bola cieľová kumulatívna expozícia busulfánu za štyri dni 82 mg*h/l (rozmedzie: 74 až 90 mg*h/l), čo zodpovedalo AUC_{0-24h} 5 000 µM*min (rozmedzie: 4 500 až 5 500 µM*min). Pri dávkovaní každých 6 hodín bola cieľová kumulatívna expozícia busulfánu za štyri dni 74 mg*h/l (rozmedzie: 59 až 89 mg*h/l), čo zodpovedalo AUC_{0-24h} 1 125 µM*min (rozmedzie: 900 až 1 350 µM*min).

Pred začatím prípravy busulfánom bola všetkým pacientom podaná profylaxia kŕčov, pričom sa použili iné látky ako fenytoín. Fenytoín sa na profylaxiu kŕčov nepoužíval, pretože indukuje cytochróm P450 a v dôsledku toho zvyšuje klírens busulfánu.

Profylaxia venookluzívnej choroby pečene (VOD) / syndrómu obštrukcie hepatálnych sínusov sa podávala podľa smerníc inštitúcie.

Podávanie lieku Casgevy

Medián (min, max) dávky lieku Casgevy podaný pacientom bol 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg ako intravenózna infúzia. Pred infúziou lieku Casgevy boli všetkým pacientom podané antihistaminikum a antipyretikum.

Po podaní lieku Casgevy

Po podaní lieku Casgevy sa počas prvých 21 dní neodporúčalo podanie G-CSF. Keďže Casgevy je autológna terapia, nebolo po úvodnej myeloablačnej príprave potrebné podanie imunosupresívnych látok.

Výsledky účinnosti – β-talasémia

Priebežná analýza (*interim analysis*, IA) sa uskutočnila z údajov 42 pacientov, ktorým sa podával liek Casgevy a ktorí boli vhodní na analýzu primárnej účinnosti. Sada primárnej účinnosti (*primary efficacy set*, PES) bola definovaná ako všetky subjekty, ktoré boli po infúzii lieku Casgevy sledované najmenej 16 mesiacov. V čase primárnej analýzy bolo zaradených 59 pacientov a Casgevy bol podaný 54 pacientom. Medián (min, max) celkovej dĺžky sledovania bol 22,8 (2,1; 51,1) mesiacov od času infúzie lieku Casgevy.

Účinnosť lieku Casgevy bola hodnotená na základe posúdenia údajov pacientov, ktorí boli sledovaní najmenej 16 mesiacov. Primárny koncový ukazovateľ bol podiel pacientov, ktorí dosiahli nezávislosť od transfúzie počas najmenej 12 po sebe nasledujúcich mesiacov (*transfusion independence for 12 consecutive months*, TI12), čo bolo v štúdií 111 definované ako udržanie váženého priemeru Hb ≥ 9 g/dl bez transfúzie RBC najmenej počas 12 po sebe nasledujúcich mesiacov kedykoľvek počas prvých 24 mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Hodnotenie sa začalo 60 dní po poslednej transfúzii RBC podanej ako potransplantačná podpora alebo ako liečba ochorenia TDT.

Údaje o účinnosti sú uvedené v Tabuľke 6 a Tabuľke 7. V tabuľke 6 je uvedený primárny koncový ukazovateľ pre (1) všetkých pacientov zaradených do štúdie 111 a (2) všetkých pacientov, ktorým bola v štúdií 111 podaná infúzia lieku Casgevy. V tabuľke 7 sú uvedené sekundárne koncové ukazovatele pre pacientov, ktorým bola v štúdií 111 podaná infúzia lieku Casgevy.

Tabuľka 6: Primárny výsledok účinnosti u pacientov s TDT

Primárny koncový ukazovateľ	Liek Casgevy Zaradení pacienti * (n=45) †	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia * (n=42) ‡
Podiel pacientov, ktorí dosiahli TI12 § n (%) (95 % CI)	39 (86,7 %) (73,2 %, 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %, 98,5 %)

* Priebežná analýza vykonaná na základe uzávierky údajov v apríli 2023.

† n predstavuje celkový počet zaradených pacientov, ktorí podpísali informovaný súhlas, pričom nie sú zahrnutí pacienti, ktorí čakali, že dostanú Casgevy v čase analýzy, alebo pacienti, ktorí ešte neboli hodnotiteľní z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti.

‡ n predstavuje celkový počet pacientov v sade primárnej účinnosti (PES), podskupine sady pre úplnú analýzu (*full analysis set*, FAS). PES bola definovaná ako všetky subjekty, ktorým sa podala infúzia Casgevy a boli sledované najmenej 16 mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Pacienti, ktorí boli následne sledovaní menej ako 16 mesiacov z dôvodu úmrtia alebo ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí súvisiacich s liekom Casgevy, alebo im boli nepretržite podávané transfúzie RBC viac ako 12 mesiacov po infúzii Casgevy, boli tiež zahrnutí do tohto súboru.

§ TI12 je definovaný ako udržanie váženého priemeru Hb ≥ 9 g/dl bez transfúzie RBC počas najmenej 12 po sebe nasledujúcich mesiacov kedykoľvek po infúzii lieku Casgevy. Hodnotenie TI12 začalo 60 dní po poslednej transfúzii RBC za účelom potransplantačnej podpory alebo liečby ochorenia TDT.

Tabuľka 7: Sekundárne výsledky účinnosti u pacientov s TDT

Sekundárne koncové ukazovatele	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia * (n=42) †
Trvanie obdobia nezávislosti od transfúzie u pacientov, ktorí dosiahli TI12 (mesiace) n Medián (min, max)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Celkový Hb (g/dl) v 6. mesiaci n Priemer (SD)	42 12,1 (2,0)
v 24. mesiaci n Priemer (SD)	23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) v 6. mesiaci n Priemer (SD)	42 10,8 (2,8)
v 24. mesiaci n Priemer (SD)	23 11,5 (2,7)

* Priebežná analýza sa uskutočnila na základe uzávierky údajov v apríli 2023

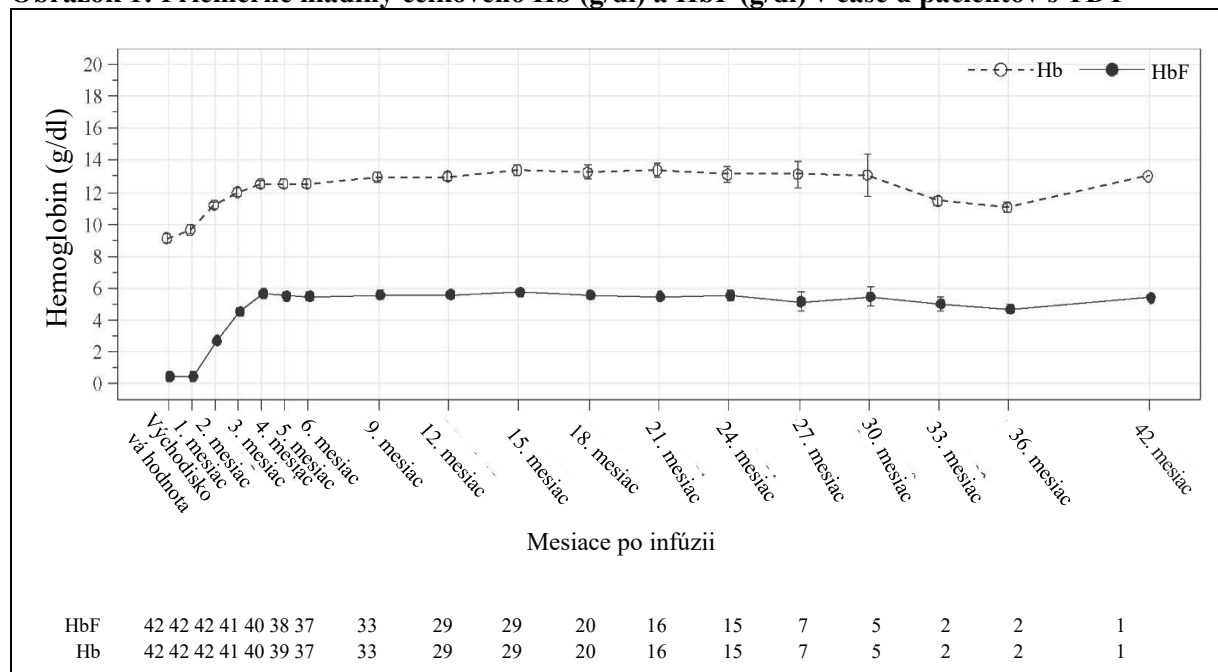
† n predstavuje celkový počet pacientov v sade primárnej účinnosti (PES), podskupine sady pre úplnú analýzu (FAS). PES bola definovaná ako všetky subjekty, ktoré podstúpili sledovanie najmenej 16 mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Subjekty, ktoré podstúpili sledovanie kratšie ako 16 mesiacov z dôvodu úmrtia alebo ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí súvisiacich s liekom Casgevy, alebo im boli nepretržite podávané transfúzie RBC počas viac ako 12 mesiacov po infúzii lieku Casgevy, boli tiež zaradené do tejto sady.

SD: smerodajná odchýlka

U všetkých pacientov, ktorí dosiahli TI12, sa zachovala nezávislosť od transfúzie s mediánom (min, max) trvania nezávislosti od transfúzie 22,3 (13,5; 48,1) mesiacov a normálnym váženým priemerom celkových hladín Hb (priemer [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Medián (min, max) času do poslednej transfúzie RBC u pacientov, ktorí dosiahli TI12, bol 28 (11, 91) dní po infúzii lieku Casgevy. TI12 nedosiahli traja pacienti. U týchto pacientov došlo v priebehu času k zníženiu frekvencie RBC transfúzií a následne ukončeniu podávania transfúzií po 12,2 až 21,6 mesiacoch po infúzii lieku Casgevy, čo bolo konzistentné s celkovo pomalšou úpravou hematopoézy.

Hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v čase u všetkých pacientov, ktorým bol podaný liek Casgevy na liečbu β -talasémie, sú uvedené na obrázku 1.

Obrázok 1: Priemerné hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v čase u pacientov s TDT



Priemerné hodnoty sú zakreslené v krivke, priemerná +štandardná chyba (*Standard Error*, SE) a priemerná -SE sú zakreslené ako úsečky okolo bodov pri každej návšteve. Počty pacientov s dostupnými hodnotami pri príslušnej návšteve sú uvedené pod diagramom.

Už po 3 mesiacoch po infúzii lieku Casgevy sa pozorovali vzostupy v priemerných hladinách (SD) celkového Hb a HbF a vzostup pokračoval na 12,2 (2,0) g/dl a 10,9 (2,7) g/dl v 6. mesiaci, v uvedenom poradí. Po 6. mesiaci sa naďalej udržiavali hladiny celkového Hb a HbF, pričom HbF tvorilo ≥ 88 % celkového Hb.

Všetci pacienti v štúdiu 111, ktorí dosiahli TI12 (n=39) mali normálny (28/39 pacientov, 71,8 %) alebo skoro normálny (11/39 pacientov, 28,2%) vážený priemer hladín celkového Hb. Medzi pacientov so skoro normálnymi váženými priemermi hladín celkového Hb patrilo 6 mužov a 5 žien a ich hladiny váženého priemeru celkového Hb boli v rozmedzí < 0,1 až 0,7 g/dl a v rozmedzí < 0,4 až 1,4 g/dl referenčných hraničných hodnôt podľa WHO závislých na veku a pohlaví, v uvedenom poradí.

Analýzy podskupín, v ktorých sa hodnotili účinky v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy alebo genotypu na koncové ukazovatele spojené s transfúziou a hematologickými parametrami nenaznačili rozdiely v dôsledku týchto faktorov.

Kosáčikovitá anémia

Štúdia 121 je pokračujúca otvorená, multicentrická štúdia s jedným ramenom na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti lieku Casgevy u dospelých a dospievajúcich pacientov so závažnou formou kosáčikovitej anémie. Po ukončení 24-mesačného sledovania v štúdiu 121 boli pacienti vyzvaní, aby vstúpili do štúdie 131, pokračujúcej dlhodobej štúdie bezpečnosti a účinnosti.

Pacienti boli spôsobilí na zaradenie do štúdie, ak v minulosti prekonal najmenej 2 udalosti závažnej vazooklúzívnej krízy (VOC) za rok, v priebehu 2 rokov predchádzajúcich skríningu, ktorá bola definovaná ako:

- Akútna bolesť vyžadujúca návštevu zdravotníckeho zariadenia a podanie liekov proti bolesti (opiáty alebo nesteroidné antireumatické lieky (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, [NSAIDs] intravenózne alebo transfúziu RBC)
- Akútny hrudný syndróm

- Priapizmus pretrvávajúci > 2hodiny a vyžadujúci návštevu zdravotníckeho zariadenia
- Sekvestrácia sleziny.

Na zaradenie boli spôsobilí pacienti s genotypmi Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} a Hb^{S/β⁺}. Tiež sa vyžadovalo, aby pacienti mali Lanského alebo Karnofského skóre ≥ 80 %.

Pacienti nemohli byť zaradení do štúdie, ak bol pre nich k dispozícii príbuzný darca HSC zhodný na základe HLA. Pacienti s pokročilým ochorením pečene, neliečenou chorobou Moyamoya v anamnéze alebo súčasnou chorobou Moyamoya, ktorá mohla podľa názoru skúšajúceho spôsobiť krvácanie, nemohli byť do štúdie zaradení. U pacientov vo veku 12 až 16 rokov sa vyžadovalo. Aby mali normálny výsledok transkraniálneho dopplerovského vyšetrenia (*transcranial doppler*, TCD) a pacienti vo veku 12 až 18 rokov nemohli byť do štúdie zaradení, ak mali v minulosti akýkoľvek abnormálny TCD nález v strednej cerebrálnej artérii a vnútornej karotickej artérii.

Z 58 pacientov v štúdiu 121, u ktorých bola začatá mobilizácia, 11 pacientov (19,0 %) ukončilo účasť v štúdiu po začatí mobilizácie a aferézy a pred podaním lieku Casgevy. Šiesti pacienti (10,3%) nedosiahli minimálnu dávku. Piaty pacienti (8,6 %) ukončili účasť v štúdiu z dôvodu nedodržovania pravidiel, odvolania súhlasu alebo už nespĺňali požiadavky na účasť.

Kľúčové demografické a východiskové charakteristiky pre (1) všetkých pacientov zaradených do štúdie 121 a (2) všetkých pacientov, ktorým bola podaná infúzia lieku Casgevy v štúdiu 121, sú uvedené nižšie v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Demografické a charakteristiky ochorenia v štúdiu 121

Demografia a východiskové charakteristické vlastnosti	Liek Casgevy Zaradení pacienti (n=63) *	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia (n=43) †
Vek (roky), n (%)		
Dospelí (≥ 18 a ≤ 35 rokov)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Dospievajúci (≥ 12 a < 18 rokov)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Všetky vekové kategórie (≥ 12 a ≤ 35 rokov)		
Medián (min, max)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Pohlavie, n (%)		
Mužské	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Ženské	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Rasa, n (%)		
Černošská alebo afroamerická	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Biela	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Iné	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotyp, 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 %)
Ročná miera závažných VOC počas 2 rokov pred zaradením (udalosti/rok)		
Medián (min, max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Ročná miera hospitalizácií z dôvodu závažných VOC počas 2 rokov pred zaradením (udalosti/rok)		
Medián (min, max)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)

Demografia a východiskové charakteristické vlastnosti	Liek Casgevy Zaradení pacienti (n=63) *	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia (n=43) †
Trvanie hospitalizácií za rok z dôvodu závažných VOC počas 2 rokov pred zaradením (dni/rok) Medián (min, max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Ročný počet jednotiek RBC, podaných transfúziou z dôvodu indikácie spojenej s SCD počas 2 rokov pred zaradením (jednotky/rok) Medián (min, max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* n predstavuje celkový počet zaradených pacientov, ktorí podpísali informovaný súhlas.

† Priebežná nályza sa uskutočnila na základe uzávierky údajov v apríli 2023 so 43 pacientmi, ktorým bol podaný liek Casgevy a 4 pacientmi, ktorí čakali na podanie infúzie lieku Casgevy.

‡ Od pacientov s inými genotypmi nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Mobilizácia a aferéza

Najmenej 8 týždňov pred plánovaným začiatkom mobilizácie pacienti podstúpili výmenu červených krviniek alebo jednoduchú transfúziu a s transfúziami alebo výmenou červených krviniek pokračovali až do začatia myeloablačnej prípravy. Hladiny HbS udržiavali na < 30 % celkového Hb, zatiaľ čo koncentráciu celkového Hb udržiavali na ≤ 11 g/dl.

Na mobilizáciu kmeňových buniek pre aferézu bol pacientom v štúdiu 121 podávaný plerixafor v plánovanej dávke 0,24 mg/kg podávanej subkutánnou injekciou približne 2 až 3 hodiny pred každou plánovanou aferézou. Pacienti podstúpili aferézu až počas 3 po sebe nasledujúcich dní, aby sa dosiahol cieľ zberu buniek na výrobu lieku Casgevy a zberu neupravených záchranných CD34⁺ buniek. Medián (min, max) a priemerný (SD) počet cyklov mobilizácie a aferézy potrebných na výrobu lieku Casgevy a na zber záchranných CD34⁺ buniek bol 2 (1, 6) a 2,21 (1,30), v uvedenom poradí.

Príprava pred liečbou

Pred podaním lieku Casgevy sa u všetkých pacientov uskutočnila úplná myeloablačná príprava busulfánom. Busulfán sa podával počas 4 po sebe nasledujúcich dní intravenózne centrálnym venóznym katétrom v plánovanej úvodnej dávke 3,2 mg/kg/denne alebo 0,8 mg/kg každých 6 hodín. Plazmatické hladiny busulfánu boli stanovené pomocou sériových krvných odberov a dávka sa upravovala tak, aby sa udržalo cieľové rozmedzie expozície. Pri dávkovaní jedenkrát denne bola cieľová kumulatívna expozícia busulfánu za štyri dni 82 mg*h/l (rozmedzie 74 až 90 mg*h/l), čo zodpovedalo AUC_{0-24h} 5 000 µmol*min (rozmedzie: 4 500 až 5 500 µmol*min). Pri dávkovaní každých 6 hodín bola cieľová kumulatívna expozícia busulfánu za štyri dni 74 mg*h/l (rozmedzie 59 až 89 mg*h/l), čo zodpovedalo AUC_{0-24h} 1 125 µmol*min (rozmedzie: 900 až 1 350 µmol*min).

Pred začatím prípravy busulfánom bola všetkým pacientom podaná profylaxia kŕčov, pričom sa použili iné látky ako fenytoín. Fenytoín sa na profylaxiu kŕčov nepoužíval, pretože indukuje cytochróm P450 a v dôsledku toho zvyšuje klírens busulfánu.

Profylaxia venookluzívnej choroby pečene (VOD)/syndrómu obštrukcie hepatálnych sínusov sa podávala podľa miestnych smerníc a smerníc inštitúcie.

Podanie lieku Casgevy

Medián (min, max) dávky lieku Casgevy podanej pacientom bol 4,0 (2,9 až 14,4) × 10⁶ CD34⁺ buniek/kg ako intravenózna infúzia. Pred infúziou lieku Casgevy boli všetkým pacientom podané antihistaminikum a antipyretikum.

Po podaní lieku Casgevy

Po podaní lieku Casgevy sa počas prvých 21 dní neodporúčalo podanie G-CSF. Keďže Casgevy je autológa terapia, nebolo po úvodnej myeloablačnej príprave potrebné podanie imunosupresívnych látok.

Výsledky účinnosti – kosáčikovitá anémia

Priebežná analýza sa uskutočnila z údajov od 29 pacientov, ktorým bol podaný liek Casgevy a ktorí boli vhodní na analýzu primárnej účinnosti. Sada primárnej účinnosti (PES) bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí boli po infúzii lieku Casgevy sledovaní najmenej 16 mesiacov. V čase primárnej analýzy bolo zaradených 63 pacientov a Casgevy bol podaný 43 pacientom. Medián (min, max) celkovej dĺžky sledovania bol 17,5 (1,2; 46,2) mesiacov od času infúzie lieku Casgevy.

Účinnosť lieku Casgevy bola hodnotená na základe posúdenia údajov pacientov, ktorí boli sledovaní najmenej 16 mesiacov. Primárny koncový ukazovateľ bol podiel pacientov, u ktorých neprišlo k závažným VOC počas najmenej 12 po sebe nasledujúcich mesiacov kedykoľvek v priebehu 24 mesiacov po infúzii lieku Casgevy podaného v štúdiu 121 (VF12, primárny koncový ukazovateľ účinnosti). Pre tento koncový ukazovateľ bolo VOC definované ako buď (a) akútna bolesť vyžadujúca návštevu zdravotníckeho zariadenia a podanie liekov proti bolesti (opiáty alebo nesteroidné antireumatické lieky (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, [NSAIDs] intravenózne alebo transfúziou RBC), (b) akútny hrudný syndróm, (c) priapizmus pretrvávajúci > 2 hodiny a vyžadujúci návštevu zdravotníckeho zariadenia alebo (d) sekvestrácia sleziny. Tiež sa hodnotil podiel pacientov, u ktorých nebola potrebná hospitalizácia z dôvodu závažných VOC počas najmenej 12 po sebe nasledujúcich mesiacov (HF12, kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ). Hodnotenie VF12 a HF12 sa začalo 60 dní po poslednej transfúzii RBC podanej ako potransplantačná podpora alebo liečba SCD.

Údaje o účinnosti sú uvedené v tabuľke 9 a tabuľke 10. V tabuľke 9 sú uvedené primárne koncové ukazovatele pre (1) všetkých pacientov zaradených do štúdie 121 a (2) všetkých pacientov, ktorým bola podaná infúzia lieku Casgevy v štúdiu 121. V tabuľke 10 sú uvedené sekundárne koncové ukazovatele pre všetkých pacientov, ktorým bol podaný liek Casgevy v štúdiu 121.

Tabuľka 9: Výsledky primárnej účinnosti u pacientov s SCD

Primárny koncový ukazovateľ	Liek Casgevy Zaradení pacienti * (n=46) †	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia * (n=29) ‡
Podiel pacientov, ktorí dosiahli VF12 (%)§ n (%) (95 % CI)	28 (60,9 %) (45,4%, 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2%, 99,9 %)

* Priebežná analýza vykonaná na základe uzávierky údajov v apríli 2023.

† n predstavuje celkový počet zaradených pacientov, ktorí podpísali informovaný súhlas, pričom nie sú zahrnutí pacienti, ktorí čakali, že dostanú Casgevy v čase priebežnej analýzy, alebo pacienti, ktorým sa podávali dávky, ale ešte neboli hodnotiteľní z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti.

‡ n predstavuje celkový počet pacientov v sade primárnej účinnosti (PES), podskupine sady pre úplnú analýzu (FAS). PES bola definovaná ako všetci pacienti, ktorí podstúpili sledovanie najmenej 16 mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Subjekty, ktoré podstúpili sledovanie kratšie ako 16 mesiacov z dôvodu úmrtia alebo ukončenia kvôli nežiaducim udalostiam súvisiacim s liekom Casgevy alebo ktoré sústavne dostávali transfúzie RBC počas viac ako 12 mesiacov po infúzii lieku Casgevy, boli tiež zaradené do tejto sady.

§ VF12 je definovaný ako nezávažné VOC počas aspoň 12 po sebe nasledujúcich mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Vyhodnotenie VF12 začína 60 dní po poslednej transfúzii RBC ako potransplantačnej podpory alebo liečby SCD.

Tabuľka 10: Sekundárne výsledky účinnosti u pacientov s SCD

Sekundárne koncové ukazovatele	Liek Casgevy Pacienti, ktorým bola podaná infúzia * (n=29) †
Podiel pacientov, ktorí nepotrebovali hospitalizáciu z dôvodu závažných VOC počas najmenej 12 mesiacov (HF12) (%)‡ n (%) (95 % CI)	29 (100 %) (88,1 %, 100,0 %)
Trvanie obdobia bez závažnej VOC u pacientov, ktorí dosiahli VF12 (mesiace) n Medián (min, max)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Podiel pacientov s HbF $\geq$ 20 % v čase analýzy, ktorý pretrval najmenej 3, 6 a 12 mesiacov (%) n % (95 % CI)	29 100 % (88,1 %, 100,0 %)
Celkový Hb (g/dl) v 6. mesiaci n Priemer (SD) v 24. mesiaci n Priemer (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Podiel celkového Hb zahrňujúceho HbF (%) v 6. mesiaci n Priemer (SD) v 24. mesiaci n Priemer (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

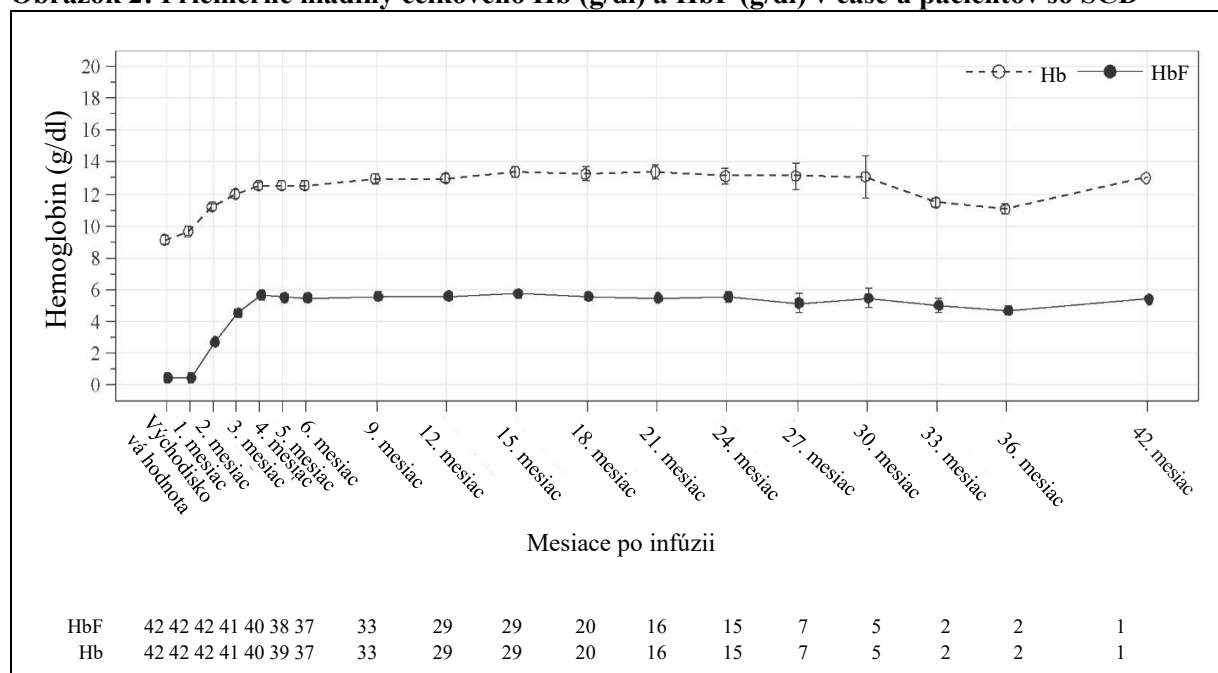
* Priebežná analýza sa uskutočnila na základe uzávierky údajov v apríli 2023

† n predstavuje celkový počet pacientov v sade primárnej účinnosti (PES), podskupine sady pre úplnú analýzu (FAS). PES bola definovaná ako všetci pacienti, ktorým bola podaná infúzia lieku Casgevy a ktorí podstúpili sledovanie najmenej 16 mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Subjekty, ktoré podstúpili sledovanie kratšie ako 16 mesiacov z dôvodu úmrtia alebo ukončenia kvôli nežiaducim udalostiam súvisiacich s liekom Casgevy alebo ktoré sústavne dostávali transfúzie RBC počas viac ako 12 mesiacov po infúzii lieku Casgevy, boli tiež zaradené do tejto sady.

‡ HF12 je definované ako obdobie bez hospitalizácií z dôvodu závažnej VOC pretrvávajúce najmenej 12 po sebe nasledujúcich mesiacov po infúzii lieku Casgevy. Hodnotenie HF12 začalo 60 dní po transfúzii RBC ako potransplantačnej podpory alebo liečby SCD.

Hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v čase u všetkých pacientov, ktorým bol podaný liek Casgevy na liečbu kosáčikovitej anémie, sú uvedené na obrázku 2.

Obrázok 2: Priemerné hladiny celkového Hb (g/dl) a HbF (g/dl) v čase u pacientov so SCD



Priemerné hodnoty sú zakreslené v krivke, priemerná + SE a priemerná – SE sú zakreslené ako úsečky okolo bodov pri každej návšteve. Počty pacientov s dostupnými hodnotami pri príslušnej návšteve sú uvedené pod diagramom.

Vzostupy priemerných (SD) hladín celkového Hb sa pozorovali už v 3. mesiaci po infúzii lieku Casgevy s pokračujúcim vzostupom na 12,5 (1,8) g/dl v 6. mesiaci a udržiavali sa aj naďalej.

Priemerný (SD) podiel Hb pozostávajúceho z HbF bol v 6. mesiaci 43,2 % (7,6 %) a udržiaval sa aj naďalej.

Konzistentne so vzostupom hladín HbF u všetkých pacientov, ktorí dostali dávku, bol priemerný (SD) podiel cirkulujúcich erytrocytov exprimujúcich HbF (bunky-F) v 3. mesiaci 70,4 % (14,0 %) a vzostup pokračoval v čase na 93,9 % (12,6 %) v 6. mesiaci, pričom hladiny zostali ustálené aj naďalej, čo poukazuje na pretrvávajúcu pancelulárnu expresiu HbF.

Analýzy podskupín, v ktorých sa hodnotili účinky v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy alebo genotypu na koncové ukazovatele spojené s transfúziou a hematologickými parametrami nenaznačili rozdiely v dôsledku týchto faktorov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Casgevy v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s β -talasémiou a kosáčikovitou anémiou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Casgevy je autológný liek bunkovej terapie obsahujúci CD34⁺ bunky, ktoré boli *ex vivo* upravené metódou CRISPR/Cas9. Vlastnosti lieku Casgevy neumožňujú aplikovať konvenčné štúdie farmakokinetiky, absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Casgevy je liek obsahujúci CD34 bunky upravené technológiou CRISPR/Cas9, takže konvenčné štúdie mutagenity, karcinogenity a fertility, reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

Toxikologické charakteristické vlastnosti boli hodnotené na subletálne ožiarených, imunodeficientných myšiach NSG, ktoré boli liečené dávkou $3,33 \times 10^7$ upravených CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti. Dôkazy toxicity cieľových orgánov alebo tumorigenicita sa v 20-týždňovej štúdii neobjavili.

Počas predklinického vývoja sa potenciál úpravy mimo cieľovej oblasti hodnotil na viac ako 5 000 miestach vrátane tých, ktoré boli nominované na základe genetickej variácie u ľudí. V upravených CD34⁺ bunkách od zdravých darcov a pacientov sa nepozorovala žiadna úprava mimo cieľovej oblasti. V neklinickej štúdii po uvedení lieku na trh (štúdia U270) sa hodnotilo 33 ďalších kandidátskych miest úpravy mimo cieľovej oblasti, ktoré boli nominované na základe prítomnosti genetických variácií. V 32 z týchto miest sa v upravených CD34⁺ bunkách od pacientov nepozorovala žiadna úprava mimo cieľovej oblasti. V jednom mieste došlo k úprave mimo cieľovej oblasti v dôsledku prítomnosti menej významnej alely v 3 z 91 vzoriek pacientov (3,3 %). Tento variant vedie k väzbovému motívu pre ribonukleoproteínový komplex Cas9 v intrónovej oblasti génu kódujúceho karbamoylfosfát syntetázu 1 (*carbamoyl-phosphate synthetase 1*, CPS1). Úprava mimo cieľovej oblasti sa pozorovala v malej časti alel (≤ 1 %) a zahŕňala vyváženú inverziu ($< 0,25$ %). Úprava génu v tejto menej významnej alele by nemala mať u pacientov žiadne nežiaduce účinky, pretože miesto mimo cieľovej oblasti sa nachádza v intróne a CPS1 sa neexprimuje na hematopoetických bunkách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cryostor CS5 (obsahuje dimetylsulfoxid a dextrans 40)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky pri teplote ≤ -135 °C.

Po rozmrazení

20 minút pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Casgevy sa musí uchovávať a transportovať v plynnej fáze tekutého dusíka pri teplote ≤ -135 °C a musí zostať zmrazený, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky.

Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Casgevy sa dodáva v kryokonzervačných injekčných liekovkách vyrobených z cyklického olefinového kopolyméru. Každá injekčná liekovka obsahuje 1,5 ml až 20 ml lieku Casgevy.

Injekčné liekovky sú balené v kartónovej škatuľke. Každá škatuľka môže obsahovať až 9 injekčných liekoviek. Výsledná vonkajšia škatuľka obsahuje rôzny počet injekčných liekoviek, podľa dávky špecifickej pre potreby pacienta.

Casgevy sa z výrobného zariadenia do skladového zariadenia liečebného centra zasiela v kryonádobe použitej na prepravu. Jedna kryonádoba použitá na prepravu môže obsahovať viacero škatuliek, ktoré môžu obsahovať viaceré injekčné liekovky, všetky určené pre jednotlivého pacienta.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Z lieku neodoberajte vzorku, liek neupravujte, ani neožarujte. Ožarovanie môže viesť k inaktivácii lieku.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Casgevy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Prijatie a uchovávanie lieku Casgevy

- Casgevy sa zasiela do liečebného centra zmrazený v plynnej fáze tekutého dusíka.
- Na štítku (štítkoch) lieku a informačnom liste o šarži (LIS) si overte identifikačné údaje pacienta.
- Uchovávajte v plynnej fáze tekutého dusíka pri teplote $\leq -135^{\circ}\text{C}$, až kým nie je liek pripravený na rozmrazenie a podanie.

Príprava pred podávaním

Príprava infúzie

- Zosúladiť čas rozmrazenia a podania infúzie lieku Casgevy. Čas infúzie si preverte vopred a čas začiatku rozmrazovania prispôbte tak, aby bol Casgevy k dispozícii na infúziu vtedy, keď pacient bude pripravený, keďže Casgevy sa musí podať do 20 minút od rozmrazenia injekčnej liekovky. Zakaždým rozmrazte a podajte infúziou obsah jednej injekčnej liekovky.
- Pred rozmrazením si overte, že totožnosť pacienta je v súlade s informáciou o pacientovi na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) lieku Casgevy. Ak informácie na nálepke špecifickej pre pacienta nie sú v súlade s daným pacientom, nevyberajte injekčné liekovky lieku Casgevy z mraziaceho skladovacieho priestoru.
- Dávka lieku Casgevy môže byť obsiahnutá v jednej alebo viacerých kryokonzervačných injekčných liekovkách špecifických pre pacienta. U každej injekčnej liekovky určenej na podanie s použitím sprievodného informačného listu o šarži (LIS) overte, že nie je po dátume expirácie.
- Pred rozmrazovaním skontrolujte, či na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) nie sú prítomné praskliny alebo trhliny. Ak je injekčná liekovka poškodená, obsah infúziou nepodávajte.
- Pripravte si potreby na rozmrazovanie a natiahnutie lieku z injekčnej liekovky. Okrem vodného kúpeľa sú tieto potreby jednorazové. Na podanie každej injekčnej liekovky si pripravte dostatok potrieb:
 - vodný kúpeľ
 - tampóny s obsahom alkoholu
 - adaptér na injekčné liekovky (umožňuje natiahnutie bez ihly)
 - 18-mikrónový filter z nehrdzavejúcej ocele
 - 30 ml injekčnú striekačku s luerovým uzáverom
 - injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pre každú injekčnú liekovku je potrebné 5 až 10 ml)
 - 10 ml injekčnú striekačku s luerovým uzáverom na premytie injekčným roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného

Rozmrazovanie injekčných liekoviek lieku Casgevy

- Keď dávka pozostáva z viacerých injekčných liekoviek, zakaždým rozmrazujte a podajte jednu injekčnú liekovku. Pri rozmrazovaní jednej injekčnej liekovky musia ostatné injekčné liekovky zostať v mraziacom skladovacom priestore pri teplote $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Každú injekčnú liekovku rozmrazte pomocou vodného kúpeľa s teplotou 37°C . Uistite sa, že teplota vodného kúpeľa nepresahuje 40°C .
- Každú injekčnú liekovku rozmrazujte držaním za hrdlo, jemným otáčaním v smere hodinových ručičiek a proti smeru hodinových ručičiek. To môže trvať 10 až 15 minút.
- Počas rozmrazovania nenechávajte injekčnú liekovku bez dozoru.
- Rozmrazovanie je ukončené, keď v injekčnej liekovke už nie sú viditeľné ľadové kryštály.
- Hneď po rozmrazení vyberte injekčnú liekovku z vodného kúpeľa.
- Rozmrazený liek má vyzeráť ako priehľadná bunková disperzia, bez cudzorodých častíc.
- Podajte infúziu do 20 minút od rozmrazenia.
- Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podávanie lieku Casgevy

Casgevy je iba na autológne použitie. Pacientova totožnosť musí súhlasiť s identifikačnými údajmi pacienta na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) lieku Casgevy. Ak informácie na štítku pre špecifického pacienta nesúhlasia s daným pacientom, Casgevy infúziou nepodávajte.

Pacientova dávka môže pozostávať z viacerých injekčných liekoviek. Podat' sa musia všetky injekčné liekovky. Infúziou sa musí podať celý objem každej injekčnej liekovky. Ak je poskytnutých viac ako jedna injekčná liekovka, podajte každú injekčnú liekovku úplne, kým pristúpíte k rozmrazeniu a podaniu ďalšej injekčnej liekovky.

Pripevnenie adaptéru injekčnej liekovky a filtra

- Odstráňte odklápací uzáver viečka injekčnej liekovky; prepážku očistite tampónom s obsahom alkoholu.
- Odstráňte viečko na špici adaptéru.
- Palcami a ukazovákmi oboch rúk vtlačte adaptér do prepážky injekčnej liekovky použitím primeraného tlaku, pokiaľ nebudete počuť jedno puknutie.
- Ťahajte za adaptér, kým nie je zaistený.
- K adaptéru injekčnej liekovky pripojte filter.

Natiahnutie lieku Casgevy z injekčnej liekovky

- K filtru pripojte prázdnu 30 ml injekčnú striekačku.
- Natiahnite celý objem lieku v injekčnej liekovke.
- Injekčnú striekačku naplnenú liekom odpojte od filtra a dajte bokom.
- Do prázdnej 10 ml injekčnej striekačky natiahnite 5 – 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Injekčnú striekačku naplnenú roztokom chloridu sodného pripojte k filtru.
- Do injekčnej liekovky lieku Casgevy vstreknite roztok chloridu sodného a prázdnu injekčnú striekačku odpojte od filtra. Prázdnu injekčnú striekačku zlikvidujte.
- Injekčnú striekačku naplnenú liekom pripojte k filtru.
- Obsah injekčnej liekovky natiahnite do injekčnej striekačky na liek, potom odpojte injekčnú striekačku od filtra.
- Štítok s identifikačnými údajmi o lieku/pacientovi je možné odlepiť z informačného listu o šarži (LIS) a prilepiť na injekčnú striekačku.

Podanie lieku Casgevy cez centrálny venózný katéter

- Casgevy sa musí podať do 20 minút od rozmrazenia lieku.
- Pred podaním každej injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) uskutočnite pri posteli pacienta kontrolu a overenie identifikačných údajov pacienta dvoma osobami.
- Casgevy sa podáva ako intravenózný bolus (intravenózný push).
- Celkový objem Casgevy podaný počas jednej hodiny nesmie presiahnuť 2,6 ml/kg.
- Pri infúzii lieku Casgevy nepoužívajte inline filter.
- Po podaní každej injekčnej liekovky lieku Casgevy prepláchnite primárnu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Pre každú ďalšiu injekčnú liekovku opakujte kroky uvedené vyššie.

Po podaní lieku Casgevy

- Od podania prvej injekčnej liekovky lieku Casgevy infúziou až do 2 hodín po podaní poslednej injekčnej liekovky lieku Casgevy infúziou monitorujte vitálne funkcie každých 30 minút.
- Po infúzii lieku Casgevy postupujte podľa štandardných postupov na liečbu pacienta po transplantácii HSC.
- Počas prvých 3 mesiacov po podaní lieku Casgevy všetky potrebné krvné produkty ožiarte.
- Pacienti nesmú nikdy v budúcnosti darovať krv, orgány, tkanivá alebo bunky.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Casgevy, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Casgevy (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1787/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. februára 2024

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. februára 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Veľká Británia

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Spojené štáty americké

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred použitím lieku Casgevy (exagamglogén-autotemcelu) v každom členskom štáte na trh si držiteľ rozhodnutia o registrácii (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) musí nechať príslušnou národnou inštitúciou odsúhlasiť obsah a formu edukačného programu.

MAH zabezpečí, že v každom členskom štáte, kde je Casgevy uvedený na trh, budú všetci zdravotnícki pracovníci (*healthcare professionals*, HCP) a pacienti/opatrovatelia, o ktorých sa predpokladá, že ho budú predpisovať, používať a/alebo budú dohliadať na jeho podávanie, mať prístup k/budú im poskytnuté nasledujúce 2 edukačné balíčky s cieľom zvýrazniť významné identifikované a prípadné riziká lieku Casgevy. Tieto balíčky budú preložené do miestnych jazykov, aby sa zabezpečilo, že lekári a pacienti porozumejú navrhovaným zmierňujúcim opatreniam:

• Edukačný materiál pre lekára pozostáva z

- Príručky pre zdravotníckych pracovníkov;
- Súhrnu charakteristických vlastností lieku;
- Príručky pre pacientov/opatrovateľov;
- Karty pacienta.

• Edukačný materiál pre pacienta pozostáva z

- Príručky pre pacientov/opatrovateľov;
- Karty pacienta;
- Písomnej informácie pre používateľa

• Príručka pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- HCP má informovať pacientov liečených liekom Casgevy, že existuje významné, identifikované riziko oneskoreného prijatia štepu trombocytov a významné potenciálne riziko zlyhania prijatia štepu neutrofilov a onkogenézy súvisiacej s úpravou génu; a o podrobnostiach, ako sa tieto riziká dajú minimalizovať.

Pri predstavovaní lieku Casgevy ako možnosti liečby a pred rozhodnutím o liečbe má HCP prediskutovať riziká-prínos lieku Casgevy vrátane nasledovného:

- Oneskorené prijatie štepu trombocytov
 - Počet trombocytov sa má monitorovať a liečiť podľa štandardných smerníc a lekárskeho posúdenia. Kedykoľvek vznikne podľa klinických príznakov podozrenie na krvácanie, má sa urýchlene zvážiť určenie krvného obrazu a iné vhodné vyšetrenia.

- Pacienti majú byť poučení o riziku oneskoreného prijatia štep trombocytov, o prejavoch a príznakoch, ktoré si majú všimnúť a ktoré môžu naznačovať krvácanie a o potrebe vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich objavia akékoľvek prejavy a príznaky naznačujúce krvácanie.
- Zlyhanie prijatia štep neutrofilov
 - U pacientov sa má sledovať absolútny počet neutrofilov a infekcie a majú byť liečení podľa štandardných smerníc a lekárskeho posúdenia. V prípade zlyhania prijatia štep neutrofilov majú byť pacientom podané infúziou neupravené záchranné CD34⁺ bunky.
 - Pacienti majú byť poučení o skutočnosti, že ak u nich dôjde k zlyhaniu prijatia štep neutrofilov po liečbe liekom Casgevy, budú potrebovať infúziu záložných CD34⁺ buniek a nebudú mať prínos z liečby liekom Casgevy a budú stále vystavení možným dlhodobým rizikám.
- Onkogenéza súvisiaca s úpravou génu
 - Onkogenéza súvisiaca s úpravou génu je teoretické riziko. Po liečbe liekom Casgevy majú byť pacienti každoročne sledovaní (vrátane kompletného krvného obrazu) podľa štandardných smerníc a lekárskeho posúdenia. Ak sa na diagnostiku hematologickej malignity odoberú vzorky krvi a kostnej drene, zdravotnícki pracovníci majú odobrať ďalšie vzorky na analýzu pre držiteľa rozhodnutia o registrácii s cieľom vyhodnotiť súvislosť malignity s liečbou liekom Casgevy, ak sa malignita potvrdí.
 - Pacienti majú byť poučení o teoretickom riziku onkogenézy súvisiacej s úpravou génu a tom, že majú v prípade prítomnosti týchto prejavov a príznakov myelodysplázie, leukémie alebo lymfómu vyhľadať lekársku pomoc.
- HCP má pacientovi/opatrovateľovi poskytnúť kartu pacienta a príručku pre pacienta/opatrovateľa.

O dlhodobých účinkoch sú obmedzené informácie. Preto je vhodné pacientov, ktorým bol podaný Casgevy na liečbu TDT alebo SCD povzbudiť, aby sa zúčastnili na dlhobodej štúdii na základe registra, v ktorej sa hodnotia dlhodobé výsledky bezpečnosti a účinnosti. Zdravotnícky pracovník má pacientom pripomenúť dôležitosť zaradenia do 15-ročnej štúdie na základe registra na hodnotenie dlhodobých účinkov a má poradiť spôsob ako získať ďalšie informácie.
- **Karta pacienta** bude obsahovať nasledovné kľúčové prvky:
 - Táto karta má HCP informovať, že tomuto pacientovi bola podaná infúzia lieku Casgevy.
 - Pacient má kartu pacienta ukázať lekárovi alebo zdravotnej sestre pri každej návšteve lekára.
 - Pacient má mať vykonané krvné testy nariadené lekárom.
 - Pacient má vyhľadať lekársku pomoc pri akýchkoľvek prejavoch nízkych hodnôt trombocytov alebo bielych krviniek: silnej bolesti hlavy, nezvyčajnej tvorbe podliatin, predĺženom krvácaní alebo krvácaní bez zranenia (ako krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, prítomnosť krvi v moči, stolici alebo vracanie alebo vykašliavanie krvi), horúčke, zimnici alebo infekcii.
 - Teoretickým rizikom je onkologické ochorenie krvi. Pacient má vyhľadať lekársku pomoc pri akýchkoľvek prejavoch únavy, nevysvetliteľnej horúčke, nočnom potení, nevysvetliteľnej strate hmotnosti, častých infekciách, dýchavičnosti alebo opuchoch lymfatických uzlín.

- **Príručka pre pacientov/opatrovateľov** bude obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

Príručka vysvetľuje význam potreby úplne porozumieť rizikám-prínosom liečby liekom Casgevy a tomu, že sú obmedzené informácie o dlhodobých účinkoch.

Preto pred rozhodnutím o začatí liečby lekár prediskutuje s pacientom/opatrovateľom nasledujúce:

- Ako je možné rozoznať a minimalizovať významné identifikované riziko oneskoreného prijatia štepu trombocytov a významné potenciálne riziko zlyhania prijatia štepu neutrofilov, vrátane potreby pravidelného sledovania počtu trombocytov a neutrofilov pravidelnými vyšetreniami krvi, pokiaľ sa nevrátia do bezpečných hodnôt.
- Vysvetlenie, že existuje teoretické riziko onkogenézy súvisiacej s úpravou génu a potrebe každoročného sledovania.
- Vysvetlenie, že v prípade zlyhania prijatia štepu neutrofilov po liečbe liekom Casgevy, budú infúziou podané neupravené záchranné bunky a pacient nebude mať prínos z lieku Casgevy, ale aj tak bude vystavený možným dlhodobým rizikám.
- Poučenie vyhľadať lekársku pomoc v prípade akéhokoľvek prejavu nedostatku trombocytov: silnej bolesti hlavy, nezvyčajnej tvorby podliatin, predĺženého krvácania alebo krvácania bez zranenia (ako krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, prítomnosť krvi v moči, stolici alebo vracanie alebo vykašľavanie krvi).
- Poučenie vyhľadať lekársku pomoc v prípade akéhokoľvek prejavu nedostatku bielych krviniek: horúčka, zimnica alebo infekcie.
- Keďže teoretickým rizikom je onkologické ochorenie, poučenie vyhľadať lekársku pomoc v prípade akéhokoľvek prejavu onkologického ochorenia krvi ako sú únava, nevysvetliteľná horúčka, nočné potenie, nevysvetliteľná strata hmotnosti, časté infekcie, dýchavičnosť alebo opuch lymfatických uzlín.
- Pacient dostane kartu pacienta, ktorú má ukázať lekárovi alebo zdravotnej sestre pri každej lekárskej návšteve.

Informáciu o tom, že o dlhodobých účinkoch lieku Casgevy sú obmedzené informácie a o dôležitosti účasti v dlhodobej štúdii na základe registra za účelom 15-ročného sledovania.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov vo veku 12 rokov a starších s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) a závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať štúdiu založenú na údajoch z registra a predložiť jej výsledky podľa schváleného protokolu.	31. december 2043

E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečné výsledky štúdie 111, štúdie fázy 1/2/3 hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť jednorazovej dávky exagamglogén-autotemcelu u pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie.	31. august 2026
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov so závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečné výsledky štúdie 121, štúdie fázy 1/2/3 na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti jednorazovej dávky exagamglogén-autotemcelu u pacientov so závažnou SCD.	31. august 2026
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov so závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečné výsledky štúdie 151, štúdie fázy 3 na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti jednorazovej dávky exagamglogén-autotemcelu u pediatrických pacientov so závažnou SCD vo veku 2 až 11 rokov.	31. december 2027
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) a závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť priebežné výsledky štúdie 161, štúdie fázy 3b na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti jednorazovej dávky exagamglogén-autotemcelu u pacientov s TDT alebo závažnou SCD.	31. december 2027
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov so závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť konečné výsledky štúdie 171, štúdie fázy 3 na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti jednorazovej dávky exagamglogén-autotemcelu u pacientov so závažnou SCD, genotyp β^S/β^C .	30. jún 2032
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) a závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať štúdiu založenú na údajoch z registra a predložiť jej priebežné výsledky podľa schváleného protokolu.	Priebežná správa: 31. december 2027 Správy o pokroku: každoročná aktualizácia
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť exagamglogén-autotemcelu u pacientov s β -talasémiou závislou od transfúzie (TDT) a závažnou kosáčikovitou anémiou (SCD) u pacientov vo veku 12 rokov a starších má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť priebežné výsledky štúdie 131, dlhodobej následnej nezaslepanej štúdie hodnotiacej bezpečnosť a účinnosť exagamglogén-autotemcelu počas 15 rokov u pacientov s TDT a závažnou SCD, ktorí boli liečení exagamglogén-autotemcelom v predchádzajúcich klinických skúšaniach.	Priebežná správa: 31. august 2026 a 31. august 2029

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
exagamglogén-autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne bunky CD34⁺ ľudského pôvodu upravené v zosilňovacej oblasti génu *BCL11A* špecifickej pre erytrocyty. Každá injekčná liekovka obsahuje 4 – 13 × 10⁶ buniek/ml.
Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Cryostor CS5 (obsahuje dimetylsulfoxid a dextrans 40). **Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

1,5 až 20 ml v injekčnej liekovke.

V informačnom liste o šarži nájdete informácie o počte injekčných liekoviek a množstve CD34⁺ buniek v injekčnej liekovke pre tohto pacienta.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávať v škatuľke pri teplote $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ až dovtedy, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podanie. Znovu nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1787/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID pacienta:
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia pacienta:
COI ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Casgevy 4 – 13×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
exagamglogén-autotemcel (CD34⁺ bunky)
Iba na intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

ID pacienta:
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia pacienta:
COI ID:
Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1,5 až 20 ml v injekčnej liekovke.
V informačnom liste o šarži si prečítajte o počte injekčných liekoviek a množstve CD34⁺ buniek
v injekčnej liekovke pre tohto pacienta.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA INFORMAČNOM LISTE O ŠARŽI (LIS)
PRILOŽENOM KU KAŽDÉMU BALENIU PRE JEDNÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
exagamglogén-autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne bunky CD34⁺ ľudského pôvodu upravené v zosilňovacej (*enhancer*) oblasti génu *BCL11A* špecifickej pre erytrocyty. Každá injekčná liekovka obsahuje 4 – 13 × 10⁶ buniek/ml. Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
A DÁVKA LIEKU**

Informácie o dodanej šarži (šaržiach):

Číslo šarže	COI	SEC	DIN (Uveďte všetky zbery)	Počet injekčných liekoviek	Celkový objem (ml)	Koncentrácia (× 10 ⁶ buniek/ml)	Celkový počet CD34 ⁺ buniek (× 10 ⁶)

	Počet injekčných liekoviek na dávku	Dávka (× 10 ⁶ CD34 ⁺ buniek/kg)
Celkom		

Štítok (štítky) injekčnej striekačky nachádzajúcej sa v tomto balení: [Jeden vytlačený štítok injekčnej striekačky pre každú injekčnú liekovku.]

ID pacienta:
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia pacienta:
COI ID:
Lot

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Iba na intravenózne použitie.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Uschovajte tento dokument a majte ho k dispozícii pri príprave na podanie lieku Casgevy.
Iba na autológne použitie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávajte v škatuľke pri teplote $\leq -135\text{ }^{\circ}\text{C}$ až dovtedy, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podanie. Keď dávka pozostáva z viacerých injekčných liekoviek, zakaždým rozmrazujte a podajte jednu injekčnú liekovku. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA ŠARŽE

EXP:

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

SEC:

ID pacienta:

Meno:

Priezvisko:

Dátum narodenia pacienta:

COI ID:

DIN:

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1787/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa alebo opatrovateľa

Casgevy 4 – 13×10^6 buniek/ml infúzna disperzia exagamglogén-autotemcel (CD34⁺ bunky)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Casgevy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým ako vám bude podaný Casgevy
3. Ako sa Casgevy vyrába a podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Casgevy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Casgevy a na čo sa používa

Čo je Casgevy

Casgevy je génová liečba, liek obsahujúci liečivo exagamglogén-autotemcel.

Liek Casgevy je vyrobený osobitne pre vás použitím vašich vlastných kmeňových buniek. Krvné kmeňové bunky sa môžu zmeniť na iné krvné bunky vrátane červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek. Tieto bunky sa odoberú z vašej krvi, potom sú geneticky modifikované a vrátia vám ich ako transplantát v nemocnici.

Na čo sa Casgevy používa

Casgevy sa používa na liečbu:

- **Osôb vo veku 12 rokov a starších s talasémiou beta**, ktoré potrebujú pravidelné transfúzie krvi (talasémia závislá na transfúzii, (*transfusion-dependent thalassemia*, TDT)). U ľudí s TDT sa v dôsledku poruchy génu netvorí dostatok hemoglobínu, bielkoviny v krvi, ktorá roznáša kyslík po celom tele. To spôsobuje anémiu a potrebu pravidelných transfúzií krvi.
- **Osôb vo veku 12 rokov a starších s kosáčikovitou anémiou (*sickle cell disease*, SCD)**, ktoré majú časté bolestivé krízy (nazývané vazookluzívne krízy alebo VOC (*vaso-occlusive crises*, VOC)). Pacienti s SCD majú v dôsledku poruchy génu odlišnú formu hemoglobínu (*sickle cell haemoglobin*, HbS) než ostatní ľudia. HbS vedie k vzniku abnormálnych kosáčikovitých červených krviniek, ktoré sa zlepujú a nemôžu sa ľahko pohybovať v krvných cievach. To spôsobuje upchávanie krvných ciev, čiže VOC.

Ako Casgevy účinkuje

Casgevy spôsobuje zvýšenú tvorbu zvláštneho typu hemoglobínu nazývaného hemoglobín F (fetálny hemoglobín - *foetal haemoglobin*, HbF). Zvýšením množstva HbF sa zlepšuje tvorba a funkcia červených krviniek. Následne osoby s TDT možno nebudú potrebovať krvné transfúzie a osoby s kosáčikovitou anémiou nemusia pociťovať VOC.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Casgevy

Casgevy vám nesmie byť podaný:

- **ak ste alergický na exagamglogén-autotemcel** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak ste alergický na ktorúkoľvek zložku** liekov, ktoré vám budú podané pri príprave na liečbu liekom Casgevy (pozri časť 3).

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak sa vás čokoľvek z toho týka alebo si nie ste istí. Liečba vám nebude podaná, ak ste alergický na ktorúkoľvek z týchto liekov.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný Casgevy, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Pred liečbou liekom Casgevy:

- Predtým ako vám bude podaný Casgevy, **vám budú podané dva iné typy liekov**. Viac informácií o týchto liekoch si pozrite v časti 3.
 - **Liek(y) na mobilizáciu** pôsobiaci (pôsobiaci) na presun krvných kmeňových buniek z kostnej drene do krvného obehu, čo umožní ich zber na výrobu lieku Casgevy. Tento krok bude trvať 2-6 dní.
 - **Lieky na prípravu** vám podajú krátko pred podaním lieku Casgevy. To v kostnej dreni vytvorí priestor pre rast nových krvných buniek po liečbe liekom Casgevy.
- Lekár sa s vami porozpráva **o možných dôsledkoch prípravných liekov na plodnosť**. Viac si prečítajte v časti „*Plodnosť u mužov a žien*“ nižšie.
- U osôb s SCD, v porovnaní s osobami s TDT môže byť ťažšie presunúť krvné kmeňové bunky z kostnej drene a tým uskutočniť ich zber. Preto môže byť potrebné u osôb s SCD viac mobilizácií a zberov ako u osôb s TDT.

Po liečbe liekom Casgevy:

- Kým sa Casgevy uchytí v kostnej dreni, budete mať na krátky čas menej krviniek. To zahŕňa:
 - nízky počet krvných doštičiek, buniek, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi. Nízke hodnoty krvných doštičiek môžu zapríčiniť krvácanie.
Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás objavia niektoré z nasledujúcich prejavov nízkych hodnôt krvných doštičiek: silná bolesť hlavy, abnormálna tvorba podliatin, predĺžené krvácanie alebo krvácanie bez zranenia, ako krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, krv v moči, stolici alebo zvratkoch alebo vykašliavanie krvi.
 - nízky počet neutrofilov (typu bielych krviniek, ktoré zvyčajne bránia infekciám). Nízke hodnoty neutrofilov môžu zvýšiť pravdepodobnosť infekcií.
Ihneď sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás objavia niektoré z nasledujúcich prejavov nízkych hodnôt bielych krviniek: horúčka, zimnica alebo iné prejavy infekcií ako sú bolesť v hrdle, kašeľ alebo dýchavičnosť, bolesť alebo pálenie pri močení alebo časté močenie alebo hnačka.
- Lekár u vás bude sledovať hodnoty krviniek a v prípade potreby nasadí liečbu. Lekár vám povie, keď sa hodnoty krvných doštičiek a neutrofilov vrátia na bezpečnú úroveň.
- Lekár u vás bude sledovať hodnoty krviniek a celkový zdravotný stav, aby tým pomohol výskumníkom porozumieť dlhodobým účinkom lieku Casgevy.
- U niektorých pacientov môžu byť hladiny hemoglobínu nižšie, ako sa bežne očakáva vzhľadom na ich vek a pohlavie.
- Po liečbe liekom Casgevy existuje teoretické riziko onkologického ochorenia krvi (myelodysplázia, leukémia alebo lymfómu), hoci to nebolo pozorované v štúdiách s liekom

Casgevy. Váš lekár vás bude sledovať najmenej raz ročne počas 15 rokov kvôli akýmkoľvek príznakom onkologického ochorenia krvi.

- Zložky lieku Casgevy nazývané dimetylsulfoxid (*dimethyl sulfoxide*, DMSO), dextrán 40 a CaS9 môžu spôsobiť závažné alergické reakcie. Lekár alebo zdravotná sestra budú u vás sledovať prípadné prejavy a príznaky alergickej reakcie počas a aj po liečbe liekom Casgevy. Tiež si pozrite časť 2 „Casgevy obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO).“
- Casgevy je testovaný na prítomnosť infekčných mikroorganizmov, ale malé riziko infekcie zostáva. Lekár alebo zdravotná sestra budú u vás sledovať prípadné prejavy a príznaky infekcie a poskytnú liečbu, ak to bude potrebné.
- Po liečbe liekom Casgevy **nebudete smieť darovať** krv, orgány, tkanivá ani bunky.
- Casgevy sa vyrába z vašich vlastných buniek a bude podaný len vám. Informácie o liekoch založených na bunkách sa musia uchovávať počas 30 rokov v nemocnici, kde vám bola liečba podaná. Medzi uchovávané informácie patria vaše meno, názov lieku a číslo šarže (čísla šarží) lieku Casgevy, ktorá (ktoré) vám boli podané.

Ak nie je možné liečbu liekom Casgevy dokončiť alebo ak zlyhá

Ak po prípravných liekoch nemôže byť Casgevy podaný alebo ak sa krvné kmeňové bunky v tele neuchytia, lekár sa môže rozhodnúť podať vám injekciu do žily, ktorá obsahuje záchranné bunky (vaše vlastné, pôvodné a neupravené krvné kmeňové bunky), ktoré vám odobrali a uchovali ich pred začiatkom liečby (pozri časť 3). Ak vám budú podané záchranné bunky, nebudete mať z tejto liečby prínos a budete stále potrebovať liečbu TDT alebo SCD.

Deti mladšie ako 12 rokov

Casgevy sa nemá podávať deťom mladším ako 12 rokov. Doteraz nie je známe, či je Casgevy u týchto detí bezpečný a účinný.

Iné lieky a Casgevy

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Najmenej 7 dní pred podaním liekov na prípravu **neužívajte lieky na odstraňovanie železa z tela** (chelačné látky ako dexteroxamín, deferiprón a/alebo deferasirox). Lekár vám poradí či a kedy po liečbe liekom Casgevy budete môcť začať užívať tieto lieky.

Najmenej 8 týždňov pred podaním liekov na mobilizáciu a prípravu **neužívajte iné lieky na liečbu kosáčikovitej anémie** (ako sú hydroxyurea/hydroxykarbamid, krizanlizumab alebo voxelotor). Lekár vám poradí či a kedy po liečbe liekom Casgevy budete môcť začať užívať tieto lieky.

Vakcíny nazývané „živé vakcíny“ sa nesmú podávať 6 týždňov pred podaním lieku, ktorý je použitý ako príprava na liečbu liekom Casgevy, ani po liečbe, kým sa váš imunitný systém (obranný systém tela) zotavuje. Obráťte sa na svojho lekára, ak potrebujete absolvovať akékoľvek očkovanie.

Tehotenstvo

Tento liek sa nesmie podávať počas tehotenstva kvôli možným účinkom liekov určených na prípravu. Účinky lieku Casgevy na tehotnú ženu nie sú známe. Ohľadne tehotenstva po liečbe liekom Casgevy sa obráťte na svojho lekára.

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po liečbe liekom Casgevy, **okamžite sa poradte so svojím lekárom**.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, pred začatím podávania liekov na mobilizáciu a prípravu **podstúpite tehotenský test**, aby sa preverilo, či nie ste tehotná.

Antikoncepcia pre mužov a ženy

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť alebo ste muž, ktorý môže počať dieťa, **musíte používať účinnú metódu antikoncepcie** od začiatku mobilizačnej liečby a **najmenej počas 6 mesiacov** po podaní lieku Casgevy. Ohľadne vhodných metód antikoncepcie sa obráťte na svojho lekára.

Dojčenie

Kvôli možným účinkom liekov určených na prípravu sa **musí dojčenie počas prípravy prerušiť**. Nie je známe, či zložky lieku Casgevy môžu prechádzať do materského mlieka. Lekár s vami prediskutuje prínosy dojčenia pre vaše dieťa a prípadné riziká liečby.

Plodnosť mužov a žien

Po podaní liekov určených na prípravu sa môže stať, že nebudete môcť otehotnieť alebo počať dieťa. **O možnostiach sa porozprávajte so svojim lekárom pred začatím liečby.** Môžu zahŕňať uchovanie reprodukčného materiálu (napríklad vajíčok, spermií) na neskoršie použitie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lieky na mobilizáciu a prípravu, ktoré sa používajú pred liečbou liekom Casgevy, môžu spôsobiť závraty a únavu. Ak máte závrat, cítite sa unavení alebo sa necítite dobre, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje alebo sa nezúčastňujte na aktivitách, ktoré vyžadujú pozornosť.

Casgevy obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje 5,3 mg - 70 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v injekčnej liekovke. To sa rovná 0,3 - 4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave u dospelého. Celkový počet injekčných liekoviek, ktoré tvoria dávku, sa u každého pacienta líši.

Tento liek obsahuje približne 50 mg DMSO na ml. Pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“.

3. Ako sa Casgevy vyrába a podáva

Casgevy sa podáva len raz.

Casgevy sa môže podať len v autorizovanom centre (špecializovanej nemocnici) lekármi, ktorí majú skúsenosti s transplantáciami kmeňových buniek a s liečbou pacientov s ochoreniami krvi ako sú TDT a SCD.

KROK 1: Pred liečbou liekom Casgevy vám lekár podá **lieky na mobilizáciu**. Tieto lieky presunú krvné kmeňové bunky z kostnej drene do krvného obehu. Bunky sa potom odoberú do zariadenia, ktoré oddelí rôzne krvné bunky (čo sa nazýva *aferéza*). Celý krok sa môže opakovať viackrát. Každý krok zberu trvá asi týždeň.

„Záchranné bunky“ sa tiež odoberú a uchovávajú v nemocnici. Sú to vaše krvné kmeňové bunky, ktoré sa uchovávajú neupravené pre prípad, že nastane problém pri procese liečby. Vyššie v časti 2 pozri „*Ak nie je možné liečbu liekom Casgevy dokončiť alebo ak zlyhá*“.

KROK 2: Vaše krvné kmeňové bunky budú zaslané do miesta výroby, kde sa **použijú na výrobu lieku Casgevy**. Môže trvať až 6 mesiacov od času odberu buniek, kým sa liek Casgevy vyrobí, otestuje a bude poslaný späť vášmu lekárovi.

KROK 3: Krátko pred transplantáciou vašich kmeňových buniek vám lekár v nemocnici podá **lieky na prípravu**. Tento krok bude trvať približne 2 až 6 dní a na liečbu budete pripravení tak, že sa z kostnej drene odstráni bunky, aby mohli byť nahradené upravenými bunkami v lieku Casgevy. Po tom ako dostanete tento liek, počet vašich krviniek klesne na veľmi nízke hodnoty (pozri časť 4). V tomto čase zostanete v nemocnici až do infúzie lieku Casgevy.

KROK 4: Do žily vám bude prostredníctvom centrálného venózneho katétra injekciou podaný obsah jednej alebo viacerých injekčných liekoviek lieku Casgevy. Centrálné venózne katétre sú tenké,

ohybné hadičky, ktoré lekár zavedie do veľkej žily, aby sa dostal do vášho krvného obehu. Riziká katétrov sú infekcie a tvorba krvných zrazenín. Lekár a zdravotné sestry vás budú sledovať kvôli prípadným komplikáciám s centrálnym venóznym katétrom. Podanie všetkých injekcií môže trvať niekoľko hodín. Po podaní lieku Casgevy zostanete v nemocnici, aby zdravotnícky tím mohol dôkladne sledovať, ako sa zotavujete. To môže trvať približne 2 mesiace, ale tento čas sa môže líšiť. Lekár rozhodne, kedy budete môcť ísť domov.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ohľadne možných vedľajších účinkov sa obráťte na lekára alebo zdravotnú sestru.

Niektoré vedľajšie účinky sú spojené s liekmi na mobilizáciu a liekmi na prípravu. Prečítajte si písomné informácie pre používateľa aj týchto liekov.

Nasledujúce závažné vedľajšie účinky môžu nastať v priebehu niekoľkých dní alebo týždňov po liečbe, ale môžu sa rozvinúť aj neskôr:

- Bolesť v pravej hornej časti brucha pod rebrami, zožltnutie očí alebo kože, rýchly úbytok hmotnosti, opuch horných končatín, dolných končatín a brucha a problémy s dýchaním.
To môžu byť príznaky vážneho ochorenia pečene, ktoré sa nazýva venookluzívna choroba.
- Silná bolesť hlavy, abnormálna tvorba podliatin, dlhšie krvácanie alebo krvácanie bez zranenia ako krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien, krv v moči, stolici alebo zvratkoch alebo vykašľavanie krvi.
To môžu byť príznaky trombocytopénie, nízkych hodnôt krvných doštičiek, čo môže znížiť schopnosť krvi zrážať sa a následne viesť ku krvácaniu.
- Horúčka, zimnica alebo infekcie.
To môžu byť príznaky neutropénie, nízkych hodnôt bielych krviniek nazývaných neutrofily, ktoré bojujú proti infekciám.

Svojmu lekárovi okamžite povedzte, ak sa u vás objavia niektoré z vedľajších účinkov uvedených vyššie.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú po liekoch na mobilizáciu a po zbere buniek.

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- bolesť hlavy
- bolesť brucha
- bolesť v svaloch a kostiach

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- ochorenie pľúc s príznakmi náhlejšej bolesti na hrudi, horúčkou, sťaženým dýchaním a prejavmi hromadenia tekutiny v pľúcach na RTG vyšetrení, ktoré sa vyskytuje pri kosáčikovitej anémii (akútny hrudný syndróm)
- bolestivá kosáčikovitá kríza (kosáčikovitá anémia s krízou)
- horúčka
- vysoké hodnoty bielych krviniek (leukocytóza)
- hnačka
- bolesť v ústach a v hrdle
- necitlivosť v ústach
- bolesť kĺbov
- celková bolesť
- pocit únavy
- nízke hladiny draslíka (hypokaliémia)

- nízke hladiny horčika v krvi (hypomagneziémia)
- vysoké hladiny fosfátu v krvi (hyperfosfatémia)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú po liekoch na prípravu

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- horúčka počas obdobia s nízkym počtom neutrofilov (typ bielych krviniek) (febrilná neutropénia)
- nízke hodnoty červených krviniek (anémia)
- nízke hodnoty lymfocytov, typ bielych krviniek (lymfopénia)
- nízke hodnoty bielych krviniek (leukopénia)
- nízke hladiny draslíka v krvi (hypokaliémia)
- vysoké hladiny fosfátu v krvi (hyperfosfatémia)
- nízke hladiny horčika v krvi (hypomagneziémia)
- nízke hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatémia)
- zadržiavanie tekutiny
- bolesť hlavy
- horúčka
- pocit únavy
- krvácanie z nosa
- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- bolesť brucha
- zápal sliznice žalúdka
- zápcha
- hnačka
- bolesť v ústach alebo v hrdle
- zápal slizníc, ako napr. d'asien (mukozitída)
- znížená chuť do jedla
- strata hmotnosti
- bolesť v svaloch a kostiach
- suchá koža
- olupovanie kože
- zmeny farby kože a nechtov
- drobné krvavé škvrny pod kožou
- vyrážka
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- vysoké hodnoty bilirubínu v krvi, produktu rozpadu červených krviniek, ktorý spôsobuje žltnutie kože a očí (hyperbilirubinémia)
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi (alanínaminotransferáza)

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- súbor príznakov podobných zápalu pľúc ako horúčka, zimnica, kašeľ a ťažkosti s dýchaním, pri ktorých nie sú prítomné žiadne prejavy infekcie v pľúcach (syndróm idiopatickej pneumónie)
- neschopnosť pľúc dodávať kyslík do krvi (respiračné zlyhanie)
- sťažené dýchanie
- infekcia krvi (sepsa)
- infekcia krvi spôsobená baktériou *Klebsiella* (klebsielová sepsa)
- infekcia v pľúcach (pneumónia)
- infekcia v ústach spôsobená hubami (orálna kandidóza)
- infekcia vlasových väčkov (folikulitída)
- zvýšený tep srdca (tachykardia)

- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi (aspartátaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy)
- nízky tlak krvi (hypotenzia)
- nízka hladina kyslíka v krvi (hypoxia)
- zväčšená pečeň
- zväčšená slezina
- poškodenie nervov v horných a/alebo dolných končatinách spôsobujúce bolesť alebo zníženú citlivosť, pálenie a trpnutie (periférna neuropatia)
- problémy s nervami spôsobujúce bolesť alebo zníženú citlivosť, pálenie a trpnutie (periférna senzorická neuropatia)
- nervová bolesť
- problémy s vnímaním chuti
- rozmazané videnie
- suché oči
- návaly tepla
- kašeľ
- poruchy trávenia
- ochorenie, pri ktorom žalúdočná kyselina prestupuje zo žalúdka nahor do pažeráka (ezofágu) – (gastroezofageálny reflux)
- krvácanie z ďasien (gingiválne krvácanie)
- bolesť v hrdle
- problémy s prehĺtaním
- zápal hrubého čreva spôsobujúci bolesť a hnačku (kolitída)
- zápal pažeráka (ezofagitída)
- vracanie krvi
- krvácanie z konečníka
- zápal žalúdka a čreva
- vredy v ústach
- celková bolesť
- bolesti pri močení
- krv v moči
- vynechanie menštruácie
- krvácanie medzi menštruačnými cyklami
- nepravidelná menštruácia
- bolesť vulvy a pošvy
- predčasná menopauza
- nárast hmotnosti
- tvorba podliatin
- svrbenie
- začervenanie kože
- praskliny alebo odreniny kože
- nízke hodnoty všetkých typov krviniek (pancytopénia)
- nízke hodnoty retikulocytov, typu nezrelých červených krviniek (retikulocytopénia)
- krvácanie v oblasti mozgu zapojenej do rovnováhy a koordinácie (mozočkové krvácanie)
- nadmerná tvorba tekutiny obklopujúcej mozog a miechu (hydrocefalus)
- nízke hodnoty albumínu, krvnej bielkoviny (hypoalbuminémia)
- nízke hodnoty vápnika v krvi (hypokalcémia)
- bolesť kĺbov
- predĺžený čas zrážania krvi
- vyššie hodnoty ukazovateľa zápalu (C-reaktívny proteín)
- predĺžený čas začiatku rastu transplantovaných buniek a tvorby normálnych krviniek (oneskorené prijatie štepu)

Ďalšie vedľajšie účinky vyskytujúce sa pri liečbe liekom Casgevy

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- porucha imunitného systému (hemofagocytová lymfohistiocytóza), pri ktorej sa typy bielych krviniek (histiocyty a lymfocyty) zhromažďujú v orgánoch, čím spôsobujú nadmerný zápal a poškodenie tkanív. Symptómy môžu zahŕňať horúčku, ktorá nie je spôsobená infekciou a nereaguje na antibiotiká, zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, ťažkosti s dýchaním, ľahkú tvorbu podliatin, nízky krvný tlak, abnormality obličiek a problémy so srdcom
- ťažkosti s dýchaním, pri ktorom môžete potrebovať na uľahčenie dýchania kyslík, niekedy s bolesťou na hrudi, horúčkou, zimnicou a kašľom (syndróm akútnej respiračnej tiesne)
- súbor príznakov podobných zápalu pľúc ako horúčka, zimnica, kašeľ a ťažkosti s dýchaním, pri ktorých nie sú prítomné žiadne prejavy infekcie v pľúcach (syndróm idiopatickej pneumónie)
- zvýšený tep srdca (tachykardia)
- nízke hodnoty červených krviniek (anémia)
- nízke hodnoty bielych krviniek (leukopénia)
- nízke hodnoty vápnika v krvi (hypokalcémia)
- bolesť hlavy
- pocity ako znížená citlivosť, trpnutie alebo mravčenie (parestézia)
- krvácanie z nosa
- vyrážka
- drobné krvavé škvrny pod kožou
- horúčka
- zimnica
- predĺžený čas začiatku rastu transplantovaných buniek a tvorby normálnych krviniek (oneskorené prijatie štetu)
- udalosti ako zimnica a zvýšený tep srdca pri podávaní lieku Casgevy (reakcie spojené s infúziou)

Ak sa u vás objavia ktorékoľvek z týchto vedľajších účinkov, **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru**. Ak sa akékoľvek vedľajšie účinky zhoršia, **obráťte sa okamžite na svojho lekára alebo zdravotnú sestru**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Casgevy

Táto informácia je určená iba pre lekárov a zdravotné sestry.

Keďže tento liek bude podávať kvalifikovaný lekár alebo zdravotná sestra, budú zodpovední za správne uchovávanie lieku pred a počas jeho použitia, ako aj za správnu likvidáciu.

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a každej injekčnej liekovke.

Uchovávajúte v mrazničke, pri teplote -135 °C alebo nižšej počas najviac dvoch rokov. Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) uchovávajúte v škatuľke až dovtedy, kým bude (budú) pripravené na

rozmrazenie. Zakaždým rozmrazujte jednu injekčnú liekovku. Nerozmrazujte, kým liek nie je možné podať infúziou. Po rozmrazení znovu nezmrazujte. Po rozmrazení uchovávajte pri izbovej teplote (20 °C až 25 °C) a podajte infúziou do 20 minút.

Tento liek obsahuje krvné bunky ľudského pôvodu. Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Casgevy obsahuje

- Liečivo je exagamglogén-autotemcel. Každý ml lieku Casgevy obsahuje $4-13 \times 10^6$ buniek (krvných kmeňových buniek).
- Ďalšie zložky sú roztok na ochranu zmrazených buniek, ktorý obsahuje sodík, dimetylsulfoxid (DMSO) a dextrán 40. Pozri časť 2 „Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Casgevy“.

Ako vyzerá Casgevy a obsah balenia

Casgevy je polopriehľadná infúzna disperzia. Casgevy sa dodáva v injekčných liekovkách s obsahom 1,5 ml až 20 ml. V škatuľke je zabalená jedna alebo viac injekčných liekoviek. Jedna škatuľka môže obsahovať až 9 injekčných liekoviek. Počet injekčných liekoviek je špecifický pre dávku každého pacienta. Vaša dávka môže pozostávať z viacerých injekčných liekoviek a škatuliek.

Vaše meno a dátum narodenia, ako aj kódovaná informácia, ktorá vás určuje ako prijímateľa, sú vytlačené na každej škatuľke a injekčnej liekovke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplnujúce informácie. Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Iba pre zdravotníckych pracovníkov

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Casgevy je určený výlučne na autológne použitie. Z lieku neodoberajte vzorku, liek neupravujte, ani neožarujte. Ožarovanie môže viesť k inaktivácii lieku.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Casgevy, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Prijatie a uchovávanie Casgevy

- Casgevy sa zasiela do liečebného centra v kryonádobe použitej na prepravu.
- Na štítku (štítkoch) lieku a informačnom liste o šarži (LIS) si overte identifikačné údaje pacienta.
- Uchovávajte v plynnej fáze tekutého dusíka pri teplote $\leq -135^{\circ}\text{C}$, až kým nie je liek pripravený na rozmrazenie a podanie.

Príprava pred podávaním

- Zosúladiť čas rozmrazenia a podania infúzie lieku Casgevy. Čas infúzie si preverte vopred a čas začiatku rozmrazovania prispôbte tak, aby bol Casgevy k dispozícii na infúziu vtedy, keď pacient bude pripravený, keďže Casgevy sa musí podať do 20 minút od rozmrazenia injekčnej liekovky. Zakaždým rozmrazujte a podajte infúziu jednu injekčnú liekovku.
- Pred rozmrazením si overte, že totožnosť pacienta je v súlade s informáciou o pacientovi na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) lieku Casgevy. Ak informácie na nálepke špecifickej pre pacienta nie sú v súlade s daným pacientom, nerozmrazujte injekčné liekovky lieku Casgevy.
- Dávka lieku Casgevy môže byť obsiahnutá v jednej alebo viacerých kryokonzervačných injekčných liekovkách špecifických pre pacienta. U každej injekčnej liekovky určenej na podanie s použitím sprievodného informačného listu o šarži (LIS) overte, že nie je po dátume expirácie.
- Pripravte si potreby na rozmrazovanie a natiehanie lieku z injekčnej liekovky. Okrem vodného kúpeľa sú tieto potreby jednorazové. Na podanie každej injekčnej liekovky si pripravte dostatok potrieb:
 - vodný kúpeľ
 - tampóny s obsahom alkoholu
 - adaptér na injekčné liekovky (umožňuje natiehanie bez ihly)
 - 18-mikrónový filter z nehrdzavejúcej ocele
 - 30 ml injekčnú striekačku s luerovým uzáverom
 - injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pre každú injekčnú liekovku je potrebné 5 až 10 ml)
 - 10 ml injekčnú striekačku s luerovým uzáverom na premytie roztokom chloridu sodného

Rozmrazovanie injekčných liekoviek lieku Casgevy

- Keď dávka pozostáva z viacerých injekčných liekoviek, zakaždým rozmrazujte a podajte jednu injekčnú liekovku. Pri rozmrazovaní jednej injekčnej liekovky musia ostatné injekčné liekovky zostať v mraziacom skladovacom priestore pri teplote $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Každú injekčnú liekovku rozmrazte pomocou vodného kúpeľa s teplotou 37°C . Uistite sa, že teplota vodného kúpeľa nepresahuje 40°C .
- Každú injekčnú liekovku rozmrazujte držaním za hrdlo, jemným otáčaním v smere hodinových ručičiek a proti smeru hodinových ručičiek. Môže to trvať 10 až 15 minút.
- Počas rozmrazovania nenechávajte injekčnú liekovku bez dozoru.

- Rozmrazovanie je ukončené, keď v injekčnej liekovke už nie sú viditeľné ľadové kryštály.
- Hneď po rozmrazení vyberte injekčnú liekovku z vodného kúpeľa.
- Rozmrazený liek má vyzeráť ako priehľadná bunková disperzia bez cudzorodých častíc.
- Podajte infúziou do 20 minút po rozmrazení.
- Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podávanie lieku Casgevy

Casgevy je určený iba na autológne použitie. Pacientova totožnosť musí súhlasiť s identifikačnými údajmi pacienta na injekčnej liekovke (injekčných liekovkách) lieku Casgevy. Ak informácie na štítku pre špecifického pacienta nesúhlasia s daným pacientom, Casgevy infúziou nepodávajúte.

Pacientova dávka môže pozostávať z viacerých injekčných liekoviek. Podat' sa musia všetky injekčné liekovky. Infúziou sa musí podať celý objem každej injekčnej liekovky. Ak je poskytnutých viac ako jedna injekčná liekovka, **podajte každú injekčnú liekovku úplne, kým pristúpíte k rozmrazeniu a podaniu ďalšej injekčnej liekovky.**

1. Pripevnenie adaptéru injekčnej liekovky a filtra

- Odstráňte odklápací uzáver viečka injekčnej liekovky; prepážku očistite tampónom s obsahom alkoholu.
- Odstráňte viečko na špici adaptéru.
- Palcami a ukazovákmi oboch rúk vtlačte adaptér do prepážky injekčnej liekovky použitím primeraného tlaku, pokiaľ nebudete počuť jedno puknutie.
- Ťahajte za adaptér, kým nie je zaistený.
- K adaptéru injekčnej liekovky pripojte filter.

2. Natiahnutie lieku Casgevy z injekčnej liekovky

- K filtru pripojte prázdnu 30 ml injekčnú striekačku.
- Natiahnite celý objem lieku v injekčnej liekovke.
- Injekčnú striekačku naplnenú liekom odpojte od filtra a dajte bokom.
- Do prázdnej 10 ml injekčnej striekačky natiahnite 5 – 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- Injekčnú striekačku naplnenú roztokom chloridu sodného pripojte k filtru.
- Do injekčnej liekovky lieku Casgevy vstreknite roztok chloridu sodného a prázdnu injekčnú striekačku odpojte od filtra. Prázdnu injekčnú striekačku zlikvidujte.
- Injekčnú striekačku naplnenú liekom pripojte k filtru.
- Obsah injekčnej liekovky natiahnite do injekčnej striekačky na liek, potom odpojte injekčnú striekačku od filtra.
- Štítok s identifikačnými údajmi o lieku/pacientovi je možné odlepiť z informačného listu o šarži (LIS) a prilepiť na injekčnú striekačku..

3. Podanie lieku Casgevy cez centrálny venózný katéter

- Casgevy sa musí podať do 20 minút od rozmrazenia lieku.
- Pred podaním každej injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) uskutočnite pri posteli pacienta kontrolu a overenie identifikačných údajov pacienta dvoma osobami.
- Casgevy sa podáva ako intravenózný bolus (i.v. push).
- Celkový objem lieku Casgevy podaný počas jednej hodiny nesmie prekročiť 2,6 ml/kg.
- Pri infúzii lieku Casgevy nepoužívajte inline filter.
- Po podaní každej injekčnej liekovky lieku Casgevy prepláchnite primárnu linku injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Pre každú ďalšiu injekčnú liekovku opakujte kroky uvedené vyššie.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Casgevy sa musia dezinfikovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Casgevy (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.