

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Casgevy 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 2.1 Splošen opis

Zdravilo Casgevy (eksagamglogen avtotemcel) je obogatena populacija gensko spremenjenih avtolognih celic CD34+, ki vsebuje hematopoetske matične celice in progenitorske celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), preurejene *ex vivo* z uporabo CRISPR/Cas9 v ojačevalnem območju gena *BCL11A*, specifičnem za eritroide.

### 2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena viala zdravila Casgevy za posameznega bolnika vsebuje eksagamglogen avtotemcel v koncentraciji obogatene populacije z gensko spremenjenimi avtolognimi celicami CD34+, odvisni od serije. Zdravilo je pakirano v eno ali več vial, ki skupaj vsebujejo disperzijo za infundiranje 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml obogatene populacije viabilnih celic CD34+, suspendiranih v raztopini krioprotektanta.

Ena viala vsebuje 1,5 do 20 ml disperzije za infundiranje.

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s številom vial (glejte poglavje 6), ki jih je treba uporabiti, so navedene v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet), nameščenem v pokrovu kriogeneskega vsebnika, uporabljenega za prevoz.

#### Pomožna(-i/-e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 50 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na ml.

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Prosojna disperzija celic za infundiranje, brez tujih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### β-talasemija

Zdravilo Casgevy je indicirano za zdravljenje β-talasemije, odvisne od transfuzije (TDT – transfusion-dependent β-thalassemia), pri bolnikih, starih 12 let in več, pri katerih je primerno

presaditi hematopoetske matične celice (HSC – haematopoietic stem cell) in pri katerih ni na voljo sorodni darovalec HSC z ujemajočim se humanim levkocitnim antigenom (HLA – human leukocyte antigen).

### Srpastocelična bolezen

Zdravilo Casgevy je indicirano za zdravljenje hude srpastocelične bolezni (SCD – sickle cell disease) pri bolnikih, starih 12 let in več, s ponavljajočimi se vazookluzivnimi krizami (VOK), pri katerih je primerna presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSC) in ni na voljo sorodnega darovalca HSC z ujemajočim se humanim levkocitnim antigenom (HLA).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Casgevy mora v kvalificiranem zdravstvenem centru uporabljati zdravnik, ki ima izkušnje s presajanjem HSC in zdravljenjem bolnikov z  $\beta$ -hemoglobinopatijami ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

Pred uvedbo mobilizacije, afereze in mieloablativnega kondicioniranja je treba potrditi, da je presaditev hematopoetskih matičnih celic primerna za bolnika.

#### Odmerjanje

Zdravilo Casgevy je namenjeno avtologni uporabi (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje obsega enkratni odmerek, ki vsebuje disperzijo za infundiranje viabilnih celic CD34<sup>+</sup> v eni ali več vialah.

Najmanjši priporočeni odmerek zdravila Casgevy je  $3 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg telesne mase.

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS).

#### Mobilizacija in afereza

Bolniki morajo opraviti mobilizacijo HSPC CD34<sup>+</sup>, ki ji sledi afereza za izolacijo celic CD34<sup>+</sup> za proizvodnjo zdravila.

Maksimirate zbiranje celic CD34<sup>+</sup> za proizvodnjo zdravila med vsakim ciklom mobilizacije in afereze. Opravite dva zaporedna dneva zbiranja celic za proizvodnjo zdravila na cikel, če bolnik to klinično prenaša. Za proizvodnjo zdravila je priporočljiv skupni cilj zbiranja vsaj  $20 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg. Zbrane celice je treba poslati za proizvodnjo zdravila, tudi če skupni cilj zbiranja ni bil dosežen. Poleg tega je treba zbrati vsaj  $2 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg za rezervne nespremenjene reševalne celice. Za pridobitev rezervnih reševalnih celic se lahko uporabi tretji dan zbiranja celic, če je treba.

Če minimalni odmerek zdravila Casgevy ni dosežen po prvotni proizvodnji zdravila, bo bolnik moral opraviti dodatne cikle mobilizacije in afereze, da se pridobi več celic za dodatno proizvodnjo zdravila. Med dvema cikloma mobilizacije in afereze mora preteči najmanj 14 dni.

Treba je zbrati tudi rezervno količino  $\geq 2 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup>/kg nespremenjenih reševalnih celic bolnika in jih kriološko shraniti pred mieloablativnim kondicioniranjem in infundiranjem zdravila Casgevy.

Nespremenjene celice so lahko potrebne za reševalno zdravljenje v enem od naslednjih primerov: kompromitiranost zdravila Casgevy po uvedbi mieloablativnega kondicioniranja in pred infundiranjem zdravila Casgevy, neuspeh pri vsaditvi nevtrofilcev ali izguba vsaditve po infundiranju zdravila Casgevy.

Glejte poglavje 5.1 za opis režima mobilizacije, uporabljenega v klinični študiji. Pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo(a) za mobilizacijo.

#### *$\beta$ -talasemija*

Pred postopkom afereze se priporoča, da bolniki prejmejo transfuzijo(-e) rdečih krvnih celic (RBC – red blood cells) z namenom vzdrževanja skupne koncentracije hemoglobina (Hb)  $\geq 11$  g/dl.

#### *Srpastocelična bolezen*

Pred aferezo je priporočljivo, da bolniki prejmejo izmenjavo RBC ali preprosto transfuzijo(-e) z namenom ohranjanja ravni hemoglobina S (HbS)  $< 30$  % skupnega Hb, pri čemer se ohrani skupna koncentracija Hb  $\leq 11$  g/dl.

Zdravljenja, ki spreminjajo potek bolezni (npr. hidroksisečnina/hidroksikarbamid, krizanlizumab, vokselotor), morate prekiniti 8 tednov pred načrtovanim začetkom mobilizacije in kondicioniranja.

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor (G-CSF – granulocyte colony stimulating factor) se ne sme dajati za mobilizacijo pri bolnikih s srpastocelično boleznijo.

#### Kondicioniranje pred zdravljenjem

Pred infundiranjem zdravila Casgevy je treba izvesti popolno mieloablativno kondicioniranje. Kondicioniranje se ne sme začeti, dokler v pooblaščenem zdravstvenem centru ne prejmejo celotnega kompleta vial, ki sestavljajo polni odmerek zdravila Casgevy, in dokler ni potrjena razpoložljivost rezervne količine nemodificiranih celic CD34+. Glejte poglavje 5.1 za opis režima kondicioniranja, uporabljenega v klinični študiji. Pred zdravljenjem glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo(a) za mieloablativno kondicioniranje.

#### *$\beta$ -talasemija*

Priporočljivo je, da bolniki vzdržujejo skupno koncentracijo Hb  $\geq 11$  g/dl 60 dni pred mieloablativnim kondicioniranjem.

#### *Srpastocelična bolezen*

Priporočljivo je, da bolniki za vsaj 8 tednov pred uvedbo mieloablativnega kondicioniranja prejmejo izmenjavo RBC ali preprosto(-e) transfuzijo(-e) z namenom ohranjanja ravni hemoglobina HbS  $< 30$  % skupnega Hb, pri čemer se ohrani skupna koncentracija Hb  $\leq 11$  g/dl. Ob začetku izmenjav rdečih krvnih celic ali preprostih transfuzij je treba prekiniti zdravljenje, ki spreminjajo potek bolezni (npr. hidroksisečnina/hidroksikarbamid, krizanlizumab, vokselotor).

Zdravljenje s kelacijo železa je treba prekiniti najmanj 7 dni pred mieloablativnim kondicioniranjem.

Treba je razmisliti tudi o profilaksi za preprečitev epileptičnih napadov. Za informacije o medsebojnem delovanju zdravil glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo(a) za mieloablativno kondicioniranje.

Treba je razmisliti o profilaksi proti venookluzivni bolezni (VOB) jeter/sindromu sinusoidne obstrukcije jeter v skladu s smernicami ustanove.

Pred začetkom mieloablativnega kondicioniranja potrdite, da so na voljo celoten komplet vial, ki sestavljajo odmerek zdravila Casgevy, in nespremenjene reševalne celice. Za potrditev števila vial in skupnega odmerka zdravila Casgevy glejte dokument z informacijami o seriji (LIS), ki je priložen pošiljki zdravila.

#### Premedikacija

Priporočljivo je, da se, skladno z bolnišničnimi smernicami, pred infundiranjem zdravila Casgevy uporabi premedikacija s paracetamolom in difenhidraminom ali drugimi enakovrednimi zdravili, da se zmanjša možnost infuzijske reakcije.

## Posebne skupine bolnikov

### Bolniki, stari 35 let in več

Pri bolnikih, starejših od 35 let, zdravila Casgevy niso raziskovali. Varnost in učinkovitost zdravila Casgevy pri tej populaciji nista bili dokazani. Korist zdravljenja pri posameznem bolniku je treba pretehtati v primerjavi s tveganji presaditve HSC.

### Okvara ledvic

Zdravila Casgevy niso raziskovali pri bolnikih z okvaro ledvic, opredeljeno kot ocenjena hitrost glomerulne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Prilagoditev odmerka ni potrebna.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter zdravila Casgevy niso raziskovali. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Casgevy pri bolnikih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Bolniki, seropozitivni na virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV – human immunodeficiency virus), virus hepatitisa B (HBV – hepatitis B virus) ali virus hepatitisa C (HCV – hepatitis C virus)

Pri bolnikih s HIV-1, HIV-2, HBV ali HCV zdravila Casgevy niso raziskovali. Pred zbiranjem celic za proizvodnjo zdravila je treba opraviti presejalne teste za HIV-1, HIV-2, HBV, HCV in vse druge povzročitelje okužb v skladu z lokalnimi smernicami. Pri bolnikih z aktivno okužbo HIV-1, HIV-2, HBV ali HCV se zdravilo Casgevy ne sme uporabiti.

### Bolniki s predhodno presaditvijo HSC

Pri bolnikih, ki so predhodno imeli alogensko ali avtologno presaditev HSC, zdravila Casgevy niso raziskovali. Pri teh bolnikih zdravljenje z zdravilom Casgevy ni priporočljivo.

## Način uporabe

Zdravilo Casgevy je samo za intravensko uporabo.

Po končanem mieloablativnem kondicioniranju mora miniti najmanj 48 ur pred infundiranjem zdravila Casgevy. Zdravilo Casgevy je treba uporabiti v času med najmanj 48 ur in največ 7 dni po zadnjem odmerku mieloablativnega kondicioniranja.

Pred odtajanjem in uporabo je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi podatki o bolniku na viali/vialah zdravila Casgevy in priloženi dokumentaciji. Skupno število vial je treba potrditi tudi z informacijami v dokumentu z informacijami o seriji (LIS), specifičnimi za bolnika (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Casgevy se daje kot intravenski bolus po centralnem venskem katetru. Infundiranje zdravila Casgevy se mora zaključiti čim prej in ne pozneje kot 20 minut po odtalitvi. Če je zdravilo v več kot eni viali, je **treba dati vse viale**. Infundirati je treba celotno vsebino vsake viale.

Za podrobna navodila o pripravi, dajanju, potrebnih ukrepih v primeru nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanju zdravila Casgevy glejte poglavje 6.6.

### Po dajanju zdravila Casgevy

Po infundiranju zdravila Casgevy se morate ravnati po standardnih postopkih za spremljanje in obravnavo bolnikov po presaditvi HSC, vključno s spremljanjem celotne krvne slike in potrebe po transfuzijah.

Krvne pripravke, ki so potrebni v prvih 3 mesecih po infundiranju zdravila Casgevy, je treba obsevati.

Po infundiranju zdravila Casgevy bo morda treba ponovno začeti s kelacijo železa. Izogibajte se uporabi ne-mielosupresivnih kelatorjev železa vsaj 3 mesece, uporabi mielosupresivnih kelatorjev železa pa vsaj 6 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. Kadar je to primerno, se lahko namesto zdravljenja s kelacijo železa uporabi flebotomija (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Treba je upoštevati kontraindikacije za zdravila za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Treba je upoštevati opozorila in previdnostne ukrepe za zdravila za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje.

#### Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

#### Avtologna uporaba

Zdravilo Casgevy je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Casgevy se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in dokumentu z informacijami o seriji (LIS) ne ujemajo z identiteto bolnika.

#### Prenos povzročiteljev okužbe

Čeprav je zdravilo Casgevy testirano glede sterilnosti, mikoplazme in endotoksinov, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Casgevy, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

#### Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi zdravila Casgevy so možne preobčutljivostne reakcije, vključno s tistimi zaradi Cas9. Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, so lahko posledica dimetilsulfoksida (DMSO) ali dekstrana 40 v zdravilu Casgevy. Med infundiranjem in po njem je treba bolnike skrbno opazovati. Vitalne znake (krvni tlak, srčno frekvenco in saturacijo s kisikom) in pojav kakršnih koli simptomov je treba spremljati pred začetkom infundiranja in približno vsakih 30 minut od takrat, ko infundirate prvo vialo zdravila Casgevy, do 2 uri po tem, ko infundirate zadnjo vialo zdravila Casgevy.

### Potencialen neuspeh pri vsaditvi nevtrofilcev

Neuspeh pri vsaditvi nevtrofilcev je potencialno tveganje pri presaditvi hematopoetskih matičnih celic, ki je opredeljeno kot neuspeh pri doseganju vsaditve nevtrofilcev po infundiranju zdravila Casgevy in zahteva uporabo nespremenjenih reševalnih celic CD34+. Bolnike morate spremljati glede absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count), okužbe pa morate obravnavati v skladu s standardnimi smernicami in zdravniško presojo. V primeru neuspeha pri vsaditvi nevtrofilcev morate bolnikom infundirati reševalne celice CD34+ (glejte poglavje 4.8).

### Zakasnjena vsaditev trombocitov

Opazili so daljše mediane časov vsaditve trombocitov pri zdravljenju z zdravilom Casgevy v primerjavi z alogensko presaditvijo HSC. Do vsaditve trombocitov obstaja zvečano tveganje za krvavitev.

Bolnike je treba spremljati glede krvavitev v skladu s standardnimi smernicami in zdravniško presojo. Izvajati morate pogoste meritve števila trombocitov, dokler ne dosežete vsaditve in okrevanja trombocitov. Določitev števila krvnih celic in druge ustrezne preiskave morate opraviti vsakič, ko se pojavijo klinični simptomi, ki kažejo na krvavitev (glejte poglavje 4.8).

### Tveganje nezadostne mobilizacije/afereze pri bolnikih s SCD

Pri bolnikih s SCD bo mogoče potrebnih več ciklov mobilizacije in afereze kot pri bolnikih s TDT, tveganje neuspeha zadostne mobilizacije/afereze pa je pri njih večje. Glejte poglavje 4.2 za priporočeni skupni cilj zbiranja celic CD34<sup>+</sup>. Glejte poglavje 5.1 za informacije o povprečnem številu ciklov mobilizacije in afereze in celokupni pogostnosti ukinitve.

### Onkogeneza, povezana s preurejanjem genov

V kliničnih študijah z zdravilom Casgevy niso poročali o primerih mielodisplazije, levkemije ali limfoma. Obstaja teoretično tveganje onkogeneze v povezavi s preurejanjem genov. Po zdravljenju z zdravilom Casgevy 15 let spremljajte bolnike vsaj po enkrat na leto (vključno s celotno krvno sliko). Če odkrijete mielodisplazijo, levkemijo ali limfom, se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki bo določil ustrezne vzorce za analizo.

### Imunogenost

V kliničnih študijah z zdravilom Casgevy niso ugotovili imunske posredovanih reakcij. Ni znano, ali bi lahko predhodno nastala protitelesa proti Cas9, vključno po nedavni okužbi z bakterijo *Streptococcus pyogenes*, povzročila imunske posredovane reakcije in/ali očistek celic z rezidualnim Cas9.

### Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Casgevy, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev.

### Dolgoročno spremljanje

Bolnike morate spremljati enkrat na leto (vključno s celotno krvno sliko) v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo. Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Casgevy se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v program dolgoročnega spremljanja.

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 5,3 mg do 70 mg natrija na vialo, kar je enako 0,3 % do 4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Treba je upoštevati možno medsebojno delovanje zdravil za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje.

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri zdravilu Casgevy se ne pričakujejo interakcije z jetrnimi encimi iz družine citokroma P450 ali prenašalci zdravil.

Uporabo hidroksisečnine/hidroksikarbamida je treba prekiniti najmanj 8 tednov pred začetkom mobilizacije in kondicioniranja. Izkušenj z uporabo hidroksisečnine/hidroksikarbamida po infundiranju zdravila Casgevy ni.

Vokselotor in krizanalizumab prenehajte uporabljati najmanj 8 tednov pred začetkom mobilizacije in kondicioniranja, saj ni znano, kakšen je njun potencial za medsebojno delovanje z zdravili za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje.

Kelatorje železa morate ukiniti najmanj 7 dni pred začetkom mieloablativnega kondicioniranja zaradi možne interakcije z zdravilom za kondicioniranje. Nekateri kelatorji železa so mielosupresivni. Izogibajte se uporabi ne-mielosupresivnih kelatorjev železa vsaj 3 mesece, uporabi mielosupresivnih kelatorjev železa pa vsaj 6 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. Kadar je to primerno, se lahko namesto zdravljenja s kelacijo železa uporabi flebotomija.

#### Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Casgevy niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom pripravljalnega režima, med zdravljenjem z zdravilom Casgevy in do hematološkega okrevanja po zdravljenju.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom vsakega cikla mobilizacije je treba potrditi negativen serumski test nosečnosti in ga ponovno potrditi pred mieloablativnim kondicioniranjem. Ni dovolj podatkov za natančno priporočilo glede trajanja uporabe kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Casgevy. Ženske v rodni dobi in moški, ki lahko zaplodijo otroka, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo od začetka mobilizacije in še najmanj 6 mesecev po mieloablativnem kondicioniranju. Pred zdravljenjem glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo za mieloablativno kondicioniranje.

##### Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi eksagamglogen avtotemcela pri nosečnicah ni. Z eksagamglogen avtotemcelom niso bile izvedene študije vpliva na razmnoževanje in razvoj na živalih, da bi ocenili, ali lahko škoduje plodu, če se daje nosečnici. Ni znano, ali ima eksagamglogen avtotemcel potencial za prenos na plod. Zdravilo Casgevy se ne sme uporabljati med nosečnostjo zaradi tveganja, povezanega z mieloablativnim kondicioniranjem. O nosečnosti po infundiranju zdravila Casgevy se je treba posvetovati z lečečim zdravnikom (glejte smernice glede kontracepcije zgoraj).

##### Dojenje

Ni znano, ali se eksagamglogen avtotemcel izloča v materino mleko ali prenese na dojenega otroka. Podatki niso na voljo.



Za navodila o uporabi zdravil za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje med dojenjem glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Zaradi potencialnih tveganj, povezanih z mieloablativnim kondicioniranjem, je treba med kondicioniranjem prenehati z dojenjem.

Glede odločitve o dojenju po zdravljenju z zdravilom Casgevy se je treba posvetovati z lečečim zdravnikom, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka v primerjavi z morebitnimi neželenimi dogodki zaradi zdravila Casgevy ali zaradi osnovne bolezni matere.

#### Plodnost

Ni podatkov o vplivu eksagamglogen avtotemcela na plodnost pri človeku. Učinkov na plodnost pri moških in ženskah niso ocenili v študijah na živalih. Na voljo so podatki o tveganju za neplodnost pri mieloablativnem kondicioniranju. Zato je priporočljivo, da se pred začetkom zdravljenja pretehtajo možnosti za ohranitev plodnosti, kot je kriološko shranjevanje semena ali jajčec, če je možno.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Casgevy nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Treba je upoštevati vpliv zdravil za mobilizacijo in mieloablativno kondicioniranje na sposobnost vožnje ali uporabe strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Casgevy so ocenili v dveh odprtih študijah z enim krakom (študija 111 in študija 121) ter eni študiji dolgoročnega spremljanja (študija 131), v katerih se je z zdravilom Casgevy zdravilo 97 mladostnikov in odraslih bolnikov s TDT ali SCD.

Pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy so izvedli mobilizacijo perifernih krvnih celic z granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem (G-CSF) in pleriksatorjem pri bolnikih s TDT ter samo pleriksatorjem pri bolnikih s SCD, čemur sta sledila afereza in mieloablativno kondicioniranje z busulfanom.

Varnostni profil je bil na splošno skladen s pričakovanimi učinki mieloablativnega kondicioniranja z busulfanom in presaditvijo HSC po mobilizaciji in aferezi.

Mediana (min.; maks.) trajanja spremljanja po uporabi zdravila Casgevy je bila 22,8 (2,1; 51,1) meseca pri bolnikih s TDT (N = 54) in 17,5 (1,2; 46,2) mesecev pri bolnikih s SCD (N = 43).

Resni neželeni učinki, ki so jih pripisali zdravilu Casgevy, so se pojavili pri 2 (3,7 %) bolnikih s TDT: 1 (1,9 %) bolnik s hemofagocitno limfohistiocitozo, sindromom akutne dihalne stiske, sindromom idiopatske pljučnice in glavobolom; 1 (1,9 %) bolnik z zakasnjeno vsaditvijo in trombocitopenijo. Noben bolnik s srpastocelično boleznijo ni imel resnih neželenih učinkov, ki bi jih pripisali zdravilu Casgevy.

Pri enem (1,9 %) bolniku s TDT se je pojavil življenjsko nevaren neželeni učinek cerebelarne krvavitve, ki so jo pripisali mieloablativnemu kondicioniranju z busulfanom.

En bolnik (2,3 %) s srpastocelično boleznijo je umrl zaradi okužbe s COVID-19, ki ji je sledila dihalna odpoved. Ta dogodek ni bil povezan z zdravilom Casgevy.

## Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA ter po pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) in pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Neželeni učinki znotraj vsake skupine pogostnosti so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednice 1, 2, 3 in 4 so sezname neželenih učinkov, ki so jih imeli bolniki s TDT in SCD med kliničnimi študijami z zdravilom Casgevy ter so jih pripisali mobilizaciji/aferezi z G-CSF in pleriksaforjem, mobilizaciji/aferezi samo s pleriksaforjem, mieloablativnemu kondicioniranju z busulfanom oziroma zdravilu Casgevy.

### **Preglednica 1: Neželeni učinki, pripisani mobilizaciji/aferezi pri bolnikih s TDT, ki so prejeli G-CSF in pleriksafor (N = 59)**

<b>Organski sistem (SOC)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkocitoza, trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje		hipokaliemija
Bolezni živčevja	glavobol	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	navzea	bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, oralna hipesteziija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina *	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina, pireksija

\* Mišično-skeletna bolečina vključuje bolečino v hrbtu, kosteh, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu, nekardialno bolečino v prsih, bolečino v okončinah.

### **Preglednica 2: Neželeni učinki, pripisani mobilizaciji/aferezi pri bolnikih s SCD, ki so prejeli pleriksafor (N = 58)**

<b>Organski sistem (SOC)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		srpastocelična bolezen s krizo
Presnovne in prehranske motnje		hiperfosfatemija, hipomagneziemija
Bolezni živčevja	glavobol	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		akutni sindrom bolečine v prsih
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu *, navzea, bruhanje	driska
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina †	artralgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina, utrujenost

\* Bolečina v trebuhu je vključevala bolečino v zgornjem delu trebuha.

† Mišično-skeletna bolečina je vključevala bolečino v hrbtu, kosteh, bolečino v prsih, bolečino v vratu, nekardialno bolečino v prsih in bolečino v okončinah.

**Preglednica 3: Neželeni učinki, pripisani mieloablativnemu kondicioniranju z busulfanom pri bolnikih s TDT in SCD (N = 97) \***

<b>Organski sistem (SOC)</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica, sepsa, sepsa zaradi <i>Klebsielle</i> , oralna kandidiaza, folikulitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija, febrilna nevtropenija, nevtropenija, anemija, limfopenija †, levkopenija	pancitopenija, retikulocitopenija, splenomegalija
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit, hipokaliemija, hiperfosfatemija, hipomagneziemija, zastajanje tekočine, hipofosfatemija	hipoalbuminemija, hipokalciemija
Bolezni živčevja	glavobol	cerebelarna krvavitev, hidrocefalus, periferna senzorična nevropatija, periferna nevropatija, nevralgija, disgevizija
Očesne bolezni		zamegljen vid, suhe oči
Srčne bolezni		tahikardija
Žilne bolezni		hipotenzija, vročinski obliv
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa, orofaringealna bolečina	dihalna odpoved, sindrom idiopatske pljučnice, hipoksija, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	mukozitis‡, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu §, driska, zaprtje, gastritis	kolitis, dispepsija, krvavitev dlesni, gastroezofagealna refluksna bolezen, hematemeza, ezofagitis, disfagija, vnetje prebavil, hematohezija, razjeda ustne sluznice
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	venookluzivna bolezen jeter, hiperbilirubinemija, zvečane vrednosti alanin aminotransferaze	zvečane vrednosti aspartat aminotransferaze, hepatomegalija, zvečane vrednosti gama-glutamilttransferaze
Bolezni kože in podkožja	motnje pigmentacije #, luščenje kože, alopecija, petehije, suha koža, izpuščaj **	pruritus, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletna bolečina ††	artralgija
Bolezni sečil		dizurija, hematurija
Motnje reprodukcije in dojk		amenoreja, intermenstrualna krvavitev, vulvovaginalna bolečina, dismenoreja, neredna menstruacija, prezgodnja menopavza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost	bolečina

Organski sistem (SOC)	Zelo pogosti	Pogosti
Preiskave	zmanjšana telesna masa	zvečano mednarodno normalizirano razmerje, zvečane vrednosti C-reaktivnega proteina, zvečana telesna masa
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		zakasnjena vsaditev, podkožni hematomi, odrgnina kože, raztrganina kože

\* Pogostnost temelji na največji pojavnosti iz študije 111 pri bolnikih s TDT oziroma iz študije 121 pri bolnikih s SCD.

† Limfopenija je vključevala zmanjšano število limfocitov CD4 in zmanjšano število limfocitov.

‡ Mukozitis je vključeval vnetje anusa, vnetje sluznice, vnetje žrela in stomatitis.

§ Bolečina v trebuhu je vključevala nelagodje v trebuhu, bolečino v spodnjem delu trebuha, bolečino v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha in nelagodje v epigastriju.

# Motnje pigmentacije so vključevale pigmentacijo nohtov, hiperpigmentacijo kože in hipopigmentacijo kože.

\*\* Izpuščaj je vključeval dermatitis, eritematozni izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in papulozni izpuščaj.

†† Mišično-skeletna bolečina je vključevala bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, bolečino v prsih in bolečino v okončinah.

#### Preglednica 4: Neželeni učinki, pripisani zdravlilu Casgevy pri bolnikih s TDT in SCD

(N = 97) \*

Organski sistem (SOC)	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija * †	trombocitopenija †, nevtropenija †, anemija †, levkopenija †
Bolezni imunskega sistema		hemofagocitna limfocitocitoza
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija †
Bolezni živčevja		glavobol †, parestezija
Srčne bolezni		tahikardija †
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		sindrom akutne dihalne stiske, sindrom idiopatske pljučnice †, epistaksa †
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj †, §, petehije †
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		mrzlica †, pireksija †
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		zakasnjena vsaditev †, reakcije, povezane z infuzijo #

\* Pogostnost temelji na najvišji pojavnosti iz študije 111 pri bolnikih s TDT oziroma iz študije 121 pri bolnikih s SCD.

† Vsaj en dogodek je bil pripisan tudi mieloablativnemu kondicioniranju z busulfanom.

‡ Limfopenija je vključevala zmanjšano število limfocitov CD4 in zmanjšano število limfocitov.

§ Izpuščaj je vključeval dermatitis.

# Reakcije, povezane z infuzijo, vključujejo mrzlico, sinusno tahikardijo in tahikardijo.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Vsaditev trombocitov

Vsaditev trombocitov je bila opredeljena kot 3 zaporedne meritve števila trombocitov  $\geq 20 \times 10^9/l$  pri bolnikih s TDT in 3 zaporedne meritve števila trombocitov  $\geq 50 \times 10^9/l$  pri bolnikih s SCD, in sicer na 3 različne dni po infundiranju zdravila Casgevy, brez transfuzije trombocitov v 7 dneh. Vsi bolniki so dosegli vsaditev trombocitov.

V študiji 111 je bila mediana (min.; maks.) časa do vsaditve trombocitov pri bolnikih s TDT 44 (20; 200) dni (n = 53), en preostali bolnik pa je dosegel vsaditev trombocitov po času vmesne analize. Mediana (min.; maks.) časa do vsaditve trombocitov je bila 45 (20; 199) dni pri mladostnikih in 40 (24; 200) dni pri odraslih bolnikih. Bolniki brez vranice so imeli krajšo mediano časa do vsaditve trombocitov kot bolniki z nedotaknjeno vranico. Mediana (min.; maks.) časa do vsaditve

trombocitov je bila 34,5 (20; 78) dni pri bolnikih brez vranice in 46 (27; 200) dni pri bolnikih z nedotaknjeno vranico.

V študiji 121 je bila mediana (min.; maks.) časa do vsaditve trombocitov pri bolnikih s SCD 35 (23; 126) dni (n = 43). Mediana (min.; maks.) časa do vsaditve trombocitov je bila 44,5 (23; 81) dni pri mladostnikih in 32 (23; 126) dni pri odraslih bolnikih.

Ni bilo opaziti povezave med dogodki krvavitve in časom do vsaditve trombocitov po zdravljenju z zdravilom Casgevy.

#### Vsaditev nevtrofilcev

Vsaditev nevtrofilcev je bila opredeljena kot 3 zaporedne meritve absolutnega števila nevtrofilcev (ANC)  $\geq 500$  celic/ $\mu$ l na 3 različne dni po infundiranju zdravila Casgevy, brez uporabe nespremenjenih reševalnih celic CD34+. Vsi bolniki so dosegli vsaditev nevtrofilcev in noben bolnik ni prejel reševalnih celic CD34+.

V študiji 111 je bila mediana (min.; maks.) časa do vsaditve nevtrofilcev pri bolnikih s TDT 29 (12; 56) dni (n = 54). Mediana (min.; maks.) časa do vsaditve nevtrofilcev je bila 31 (19; 56) dni pri mladostnikih in 29 (23; 40) dni pri odraslih bolnikih.

V študiji 121 je bila mediana (min.; maks.) časa do vsaditve nevtrofilcev pri bolnikih s SCD 27 (15; 40) dni (n = 43). Mediana (min.; maks.) časa do vsaditve nevtrofilcev je bila 28 (24; 40) dni pri mladostnikih in 26 (15; 38) dni pri odraslih bolnikih.

Ni bilo opaziti povezave med okužbami in časom do vsaditve nevtrofilcev.

#### Pediatrična populacija

Varnost zdravila Casgevy so ocenili pri 31 mladostnikih, starih od 12 let do manj kot 18 let, s TDT ali SCD. Mediana (min.; maks.) starosti mladostnikov s TDT je bila 14 (12; 17) let, pri bolnikih s SCD pa 15 (12; 17) let. Mediana (min.; maks.) trajanja spremljanja je bila 19,6 (2,1; 26,6) meseca pri mladostnikih s TDT in 14,7 (2,5; 18,7) meseca pri mladostnikih s SCD. Profil varnosti pri mladostnikih in odraslih bolnikih je bil na splošno skladen. Časi vsaditve so bili podobni pri mladostnikih in odraslih bolnikih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga hematološka zdravila, druga hematološka zdravila, oznaka ATC: B06AX05

## Mehanizem delovanja

Zdravilo Casgevy je celična terapija, ki vsebuje avtologne celice HSPC CD34+, *ex vivo* preurejene s tehnologijo CRISPR/Cas9. Visoko specifična vodilna RNA omogoča CRISPR/Cas9, da naredi natančen prelom dvoveržne DNA na kritičnem vezavnem mestu transkripcijskega faktorja (GATA1) v ojačevalnem območju gena *BCL11A*, specifičnem za eritroide. Kot posledica preurejanja je vezava GATA1 nepovratno prekinjena, izražanje *BCL11A* pa zmanjšano. Zmanjšanje izražanja *BCL11A* povzroči zvečanje izražanja  $\gamma$ -globina in proizvodnjo fetalnega hemoglobina (HbF) v eritroidnih celicah, kar naslavlja odsotnost globina pri  $\beta$ -talasemiji, odvisni od transfuzije (TDT), in nenormalen globin pri srpastocelični bolezni (SCD), kar sta osnovna vzroka bolezni. Pri bolnikih s TDT se pričakuje, da bo proizvodnja  $\gamma$ -globina popravila neravnovesje med  $\alpha$ -globinom in ne- $\alpha$ -globinom, s čimer se zmanjšata neučinkovita eritropoeza in hemoliza ter zveča skupna raven hemoglobina. Pri bolnikih s hudo SCD se pričakuje, da bo izražanje HbF zmanjšalo znotrajcelično koncentracijo HbS, kar preprečuje srpastost rdečih krvnih celic.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Casgevy so ocenili pri mladostnikih in odraslih bolnikih z  $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT) ali srpastocelično boleznijo (SCD) v dveh odprtih študijah z enim krakom (študija 111 in študija 121) ter eni študiji dolgoročnega spremljanja (študija 131).

### $\beta$ -talasemija, odvisna od transfuzije

Študija 111 je odprta, multicentrična študija z enim krakom, ki še poteka in je namenjena oceni varnosti in učinkovitosti zdravila Casgevy pri odraslih bolnikih in mladostnikih z  $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije. Po zaključku 24 mesecev spremljanja v študiji 111 so bolnike povabili, da se vključijo v študijo 131, ki je študija dolgoročne varnosti in učinkovitosti, ki še poteka.

Bolniki so bili primerni za študijo, če so imeli v anamnezi potrebo po transfuzijah rdečih krvnih celic vsaj 100 ml/kg/leto ali 10 enot/leto v 2 letih pred vključitvijo. Bolniki so morali imeti tudi oceno statusa zmogljivosti po Lansky ali Karnofsky  $\geq 80$  %.

Bolniki so bili izključeni iz študije, če so imeli na voljo sorodnega darovalca HSC z ujemajočim se HLA. Bolniki, pri katerih so bile ugotovljene močno zvečane vrednosti železa v srcu (tj. bolniki s T2\* srca manj kot 10 milisekund na slikanju z magnetno resonanco [MR]), ali tisti z napredovalo jetrno boleznijo so bili izključeni iz študije. Vsem bolnikom so slikali jetra z MR. Pri bolnikih z rezultati MR, ki so kazali vsebnost železa v jetrih  $\geq 15$  mg/g, so opravili biopsijo jeter za nadaljnjo oceno. Bolniki z biopsijo jeter, ki je pokazala mostno fibrozo ali cirozo, so bili izključeni.

Od 59 bolnikov, ki so začeli mobilizacijo v študiji 111, so 3 bolniki (5,1 %) prekinili sodelovanje pred infuzijo zdravila Casgevy, vsi zaradi preklicanega soglasja.

Ključne demografske značilnosti in značilnosti ob izhodišču so prikazane v preglednici 5 za (1) vse bolnike, vključene v študijo 111, in (2) vse bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 111.

### **Preglednica 5: Demografske značilnosti in značilnosti ob izhodišču pri bolnikih v študiji 111**

<b>Demografske značilnosti in značilnosti bolezni</b>	<b>Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki (N = 59) §</b>	<b>Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo † (N = 54)</b>
Starost, n (%)		
Odrasli ( $\geq 18$ let in $\leq 35$ let)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Mladostniki ( $\geq 12$ let in $< 18$ let)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Vse starosti ( $\geq 12$ let in $\leq 35$ let)		
Mediana (min., maks.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)

<b>Demografske značilnosti in značilnosti bolezni</b>	<b>Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki (N = 59) §</b>	<b>Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo † (N = 54)</b>
Spol, n (%)		
Ženski	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Moški	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Rasa, n (%)		
Azijci	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Belci	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Večrasno poreklo	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Drugo	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Podatek ni bil zbran.	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotip, n (%)		
Podoben $\beta^0/\beta^0$ †	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Ne podoben $\beta^0/\beta^0$	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Letni volumen transfuzije RBC (ml/kg) ob izhodišču		
Mediana (min., maks.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Letno število transfuzij RBC ob izhodišču		
Mediana (min., maks.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Nedotaknjena vranica, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Koncentracija železa v jetrih (mg/g) ob izhodišču		
Mediana (min., maks.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Železo v srčnem tkivu T2* (msek.) ob izhodišču		
Mediana (min., maks.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Serumski feritin (pmol/l) ob izhodišču		
Mediana (min., maks.)	3100,9 (584,2; 10 837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

§ N predstavlja skupno število vključenih bolnikov, ki so podpisali prostovoljno privolitev.

† Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023, s 54 bolniki, ki so prejeli zdravilo Casgevy, in 2 bolnikoma, ki sta čakala na infuzijo zdravila Casgevy.

‡ Majhna ali neobstoječa tvorba  $\beta$ -globina ( $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/IVS-I-110$  in  $IVS-I-110/IVS-I-110$ ).

### *Mobilizacija in afereza*

Za ohranjanje skupne koncentracije Hb  $\geq 11$  g/dl so bolniki pred mobilizacijo in aferezo prejeli transfuzije RBC in so nadaljevali s transfuzijami do začetka mieloablativnega kondicioniranja.

Za mobilizacijo matičnih celic za aferezo so bolnikom v študiji 111 dajali granulocitne kolonije spodbujajoči faktor (G-CSF). Bolnikom z vranico so 5 do 6 dni dajali načrtovani odmerek 5  $\mu$ g/kg G-CSF približno vsakih 12 ur z intravensko ali subkutano injekcijo. Bolnikom s splenektomijo so 5 do 6 dni dajali načrtovani odmerek 5  $\mu$ g/kg G-CSF enkrat na dan. Če pri bolnikih s splenektomijo ni bilo zvečanja števila belih krvnih celic (WBC – white blood cells) ali števila celic CD34+ v periferni krvi, so odmerek zvečali na vsakih 12 ur. Po 4 dneh prejemanja G-CSF so vsi bolniki prejeli načrtovani odmerek 0,24 mg/kg pleriksforja, ki so ga prejeli s subkutano injekcijo približno 4-6 ur pred vsako načrtovano aferezo. Aferezo so izvajali do 3 zaporedne dni, da so dosegli cilj zbiranja celic za proizvodnjo zdravila in za zalogo nespremenjenih reševalnih celic CD34+. Povprečje (SD) in mediana (min.; maks.) števila ciklov mobilizacije in afereze, potrebnih za proizvodnjo zdravila Casgevy in za zbiranje reševalnih celic CD34+, sta bila 1,3 (0,7) oziroma 1 (1; 4).

### *Kondicioniranje pred zdravljenjem*

Vsi bolniki so pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy prejeli popolno mieloablativno kondicioniranje z busulfanom. Busulfan so dobivali 4 zaporedne dni intravensko prek centralnega venskega katetra z načrtovanim začetnim odmerkom 3,2 mg/kg/dan enkrat na dan ali 0,8 mg/kg vsakih 6 ur. Plazemske koncentracije busulfana so merili s serijo odvzemov krvi ter prilagajali

odmerek, da se je ohranila izpostavljenost v ciljnem območju. Pri odmerjanju enkrat na dan je ciljna kumulativna izpostavljenost busulfanu v štirih dneh znašala 82 mg\*h/l (razpon: 74 do 90 mg\*h/l), kar ustreza AUC<sub>0-24h</sub> 5000 µM\*min (razpon: 4500 do 5500 µM\*min). Pri odmerjanju vsakih 6 ur je ciljna kumulativna izpostavljenost busulfanu v štirih dneh znašala 74 mg\*h/l (razpon: 59 do 89 mg\*h/l), kar ustreza AUC<sub>0-6h</sub> 1125 µM\*min (razpon: 900 do 1350 µM\*min).

Vsi bolniki so pred začetkom kondicioniranja z busulfanom prejeli profilakso proti epileptičnim napadom z zdravili, ki niso fenitoin. Fenitoina niso uporabili za profilakso proti epileptičnim napadom, ker inducira citokrom P450 in posledično zvečuje očistek busulfana.

Uporabili so profilakso proti venookluzivni bolezni (VOB) jeter/sindromu sinusoidne obstrukcije jeter v skladu s smernicami ustanove.

#### *Dajanje zdravila Casgevy*

Bolniki so z intravenskim infundiranjem prejeli mediani (min.; maks.) odmerek 8,0 (3,0; 19,7) × 10<sup>6</sup> celic/kg zdravila Casgevy. Vsi bolniki so pred infundiranjem zdravila Casgevy prejeli antihistaminik in antipiretik.

#### *Po dajanju zdravila Casgevy*

Uporabe G-CSF niso priporočali prvih 21 dni po infundiranju zdravila Casgevy. Ker je zdravilo Casgevy avtologna terapija, po začetnem mieloablativnem kondicioniranju niso bila potrebna imunosupresivna zdravila.

#### *Rezultati učinkovitosti – β-talasemija*

Izvedena je bila vmesna analiza z 42 bolniki, ki so prejeli zdravilo Casgevy in bili primerni za primarno analizo učinkovitosti. Primarni nabor za učinkovitost (PES – primary efficacy set) je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V času vmesne analize je bilo 59 bolnikov vključenih, 54 bolnikov pa je prejelo zdravilo Casgevy. Mediana (min.; maks.) skupnega trajanja spremljanja je bila 22,8 (2,1; 51,1) meseca od časa infundiranja zdravila Casgevy.

Učinkovitost zdravila Casgevy so ocenili na podlagi ocene bolnikov, ki so jih spremljali vsaj 16 mesecev. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so dosegli neodvisnost od transfuzije 12 zaporednih mesecev (TI12), kar je bilo opredeljeno kot vzdrževanje uteženega povprečja Hb ≥ 9 g/dl brez transfuzij RBC vsaj 12 zaporednih mesecev kadarkoli v prvih 24 mesecih po infundiranju zdravila Casgevy v študiji 111, z začetkom ocenjevanja 60 dni po zadnji transfuziji RBC za podporo po presaditvi ali obvladovanje bolezni TDT.

Podatki o učinkovitosti so prikazani v preglednici 6 in preglednici 7. Preglednica 6 kaže primarni opazovani dogodek za (1) vse bolnike, vključene v študijo 111, in (2) vse bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 111. Preglednica 7 kaže sekundarne opazovane dogodke za bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 111.

#### **Preglednica 6: Primarni izid učinkovitosti pri bolnikih s TDT**

<b>Primarni opazovani dogodek</b>	<b>Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki * (N = 45) †</b>	<b>Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo * (N = 42) ‡</b>
Delež bolnikov, ki so dosegli TI12 § n (%) (95-% IZ)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

\* Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023.

† N predstavlja skupno število vključenih bolnikov, ki so podpisali prostovoljno privolitev, in izključuje bolnike, ki so v času analize čakali na infuzijo zdravila Casgevy, in bolnike, ki jih še ni bilo mogoče oceniti glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti.

‡ N predstavlja skupno število bolnikov v primarnem naboru za učinkovitost (PES), podskupini celotnega nabora za analizo (FAS – full analysis set). PES je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy in so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V ta nabor so bili vključeni tudi bolniki, ki so jih spremljali manj kot



16 mesecev zaradi smrti ali prekinitve zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Casgevy, ali ki so neprekinjeno prejemali transfuzije RBC več kot 12 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy.

§ TI12 je opredeljen kot vzdrževanje uteženega povprečja Hb  $\geq 9$  g/dl brez transfuzij RBC vsaj 12 zaporednih mesecev kadarkoli po infundiranju zdravila Casgevy. Ocenjevanje TI12 se začne 60 dni po zadnji transfuziji RBC za podporo po presaditvi ali obvladovanje bolezni TDT.

### Preglednica 7: Sekundarni izidi učinkovitosti pri bolnikih s TDT

Sekundarni opazovani dogodki	Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo * (N = 42) †
Trajanje od transfuzij neodvisnega obdobja pri bolnikih, ki so dosegli TI12 (mesece)	
n	39
mediana (min.; maks.)	22,3 (13,5; 48,1)
Skupni Hb (g/dl)	
po 6 mesecih	
n	42
povprečje (SD)	12,1 (2,0)
po 24 mesecih	
n	23
povprečje (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
po 6 mesecih	
n	42
povprečje (SD)	10,8 (2,8)
po 24 mesecih	
n	23
povprečje (SD)	11,5 (2,7)

\* Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023.

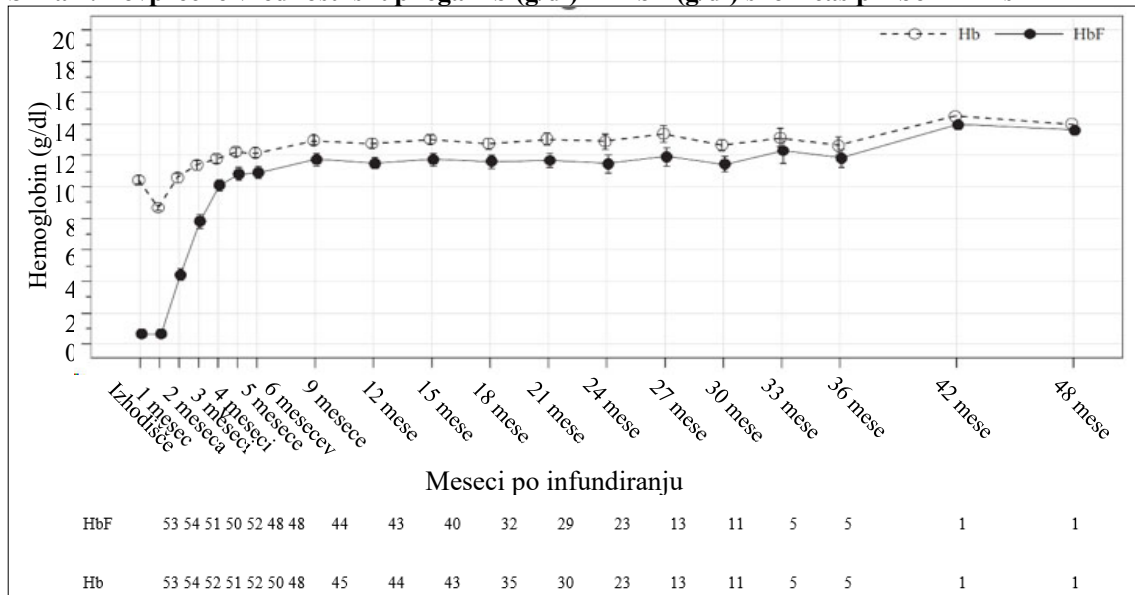
† N predstavlja skupno število bolnikov v primarnem naboru za učinkovitost (PES), podskupini celotnega nabora za analizo (FAS). PES je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy in so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V ta nabor so bili vključeni tudi bolniki, ki so jih spremljali manj kot 16 mesecev zaradi smrti ali prekinitve zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Casgevy, ali ki so neprekinjeno prejemali transfuzije RBC več kot 12 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy.

SD: standardna deviacija

Vsi bolniki, ki so dosegli TI12, so ostali neodvisni od transfuzije, z mediano (min.; maks.) trajanja neodvisnosti od transfuzije 22,3 (13,5; 48,1) meseca in normalnimi uteženimi povprečnimi vrednostmi skupnega Hb (povprečje [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Mediana (min.; maks.) časa do zadnje transfuzije RBC pri bolnikih, ki so dosegli TI12, je bila 28 (11, 91) dni po infundiranju zdravila Casgevy. Trije bolniki niso dosegli TI12. Ti bolniki so imeli zmanjšanje pogostnosti transfuzij eritrocitov skozi čas in so nato prenehali prejemati transfuzije med 12,2 in 21,6 meseca po infuziji zdravila Casgevy, kar se sklada s hematopoetskim okrevanjem, ki je bilo na splošno počasnejše.

Ravni skupnega Hb (g/dl) in HbF (g/dl) skozi čas so prikazane na sliki 1 za vse bolnike, ki so prejemali zdravilo Casgevy za zdravljenje  $\beta$ -talasemije.

**Slika 1: Povprečne vrednosti skupnega Hb (g/dl) in HbF (g/dl) skozi čas pri bolnikih s TDT**



Povprečne vrednosti so izrisane v črti, povprečne vrednosti plus standardna napaka (SE – standard error) in povprečne vrednosti minus SE pa so prikazane kot stolpci pri vsakem obisku. Število bolnikov z vrednostmi, ki so bile na voljo ob ustreznih obiskih, je prikazano pod sliko.

Zvišanje povprečnih (SD) ravni skupnega Hb in HbF so opazili že v 3. mesecu po infundiranju zdravila Casgevy in so se nadalje zviševale do 12,2 (2,0) g/dl oziroma 10,9 (2,7) g/dl v 6. mesecu. Po 6. mesecu so se ravni skupnega Hb in HbF ohranjale, pri čemer je HbF predstavljal  $\geq 88\%$  skupnega Hb.

Vsi bolniki, ki so v študiji 111 ( $n = 39$ ) dosegli TI12, so imeli normalne (28/39 bolnikov, 71,8 %) ali skoraj normalne (11/39 bolnikov, 28,2 %) utežene povprečne celokupne ravni Hb. Med bolniki, ki so imeli skoraj normalne utežene povprečne celokupne ravni Hb, je bilo 6 moških in 5 žensk z uteženim povprečnim celokupnim Hb znotraj  $< 0,1$  do  $0,7$  g/dl oziroma znotraj  $< 0,4$  do  $1,4$  g/dl od starosti in spola odvisnih referenčnih meja po SZO.

Analize podskupin, ki so ocenjevale učinke na opazovane dogodke, povezane s transfuzijo, in hematološke parametre v podskupinah glede na starost, spol, raso ali genotip, niso kazale na razlike zaradi teh dejavnikov.

### Srpastocelična bolezen

Študija 121 je odprta, multicentrična študija z enim krakom, ki še poteka in je namenjena oceni varnosti in učinkovitosti zdravila Casgevy pri odraslih bolnikih in mladostnikih s hudo srpastocelično boleznijo. Po zaključku 24 mesecev spremljanja v študiji 121 so bolnike povabili, da se vključijo v študijo 131, ki je študija dolgoročne varnosti in učinkovitosti, ki še poteka.

Bolniki so bili primerni za vključitev v študijo, če so imeli v preteklih 2 letih pred presejanjem v anamnezi vsaj 2 huda dogodka vazookluzivne krize (VOK) na leto, ki je bila opredeljena kot:

- dogodek akutne bolečine, ki je zahteval obisk zdravstvene ustanove in uporabo zdravil proti bolečinam (opioidov ali intravenskih nesteroidnih protivnetnih zdravil [NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug]) ali transfuzijo RBC;
- akutni sindrom bolečine v prsih;
- priapizem, ki traja več kot 2 uri in zahteva obisk zdravstvene ustanove;
- vranična sekvestracija.

Bolniki z genotipi Hb<sup>S/S</sup>, Hb<sup>S/β<sup>0</sup></sup> in Hb<sup>S/β<sup>+</sup></sup> so bili primerni za vključitev. Bolniki so morali imeti tudi oceno statusa zmogljivosti po Lansky ali Karnofsky  $\geq 80$  %.

Bolniki so bili izključeni iz študije, če so imeli na voljo sorodnega darovalca HSC z ujemajočim se HLA. Bolniki so bili izključeni, če so imeli napredovalo bolezen jeter, anamnezo nezdravljene bolezni moyamoya ali prisotnost bolezni moyamoya, ki po mnenju raziskovalca predstavlja tveganje za krvavitev. Bolniki, stari od 12 let do 16 let, so morali imeti normalno transkranijsko doplersko sonografijo (TCD – transcranial doppler), bolniki, stari od 12 let do 18 let, pa so bili izključeni, če so imeli kakršno koli anamnezo TCD v srednji možganski arteriji in notranji karotidni arteriji.

Od 58 bolnikov, ki so začeli mobilizacijo v študiji 121, je 11 bolnikov (19,0 %) prekinilo sodelovanje po začetku mobilizacije in afereze in pred prejemom zdravila Casgevy. Šest bolnikov (10,3 %) ni doseglo najmanjšega odmerka. Pet bolnikov (8,6 %) je prekinilo sodelovanje zaradi nesodelovanja pri zdravljenju (nekompliance), preklica soglasja ali ker niso več izpolnjevali zahtev primernosti.

Ključne demografske značilnosti in značilnosti ob izhodišču so prikazane v preglednici 8 spodaj za (1) vse bolnike, vključene v študijo 121, in (2) vse bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 121.

**Preglednica 8: Demografske značilnosti in značilnosti ob izhodišču pri bolnikih v študiji 121**

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni	Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki (N = 63) *	Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo (N = 43) †	
Starost (leta), n (%)			
Odrasli (≥ 18 let in ≤ 35 let)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)	
Mladostniki (≥ 12 let in < 18 let)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)	
Vse starosti (≥ 12 let in ≤ 35 let)			
Mediana (min., maks.)	21,0 (12; 35)	20 (12; 34)	
Spol, n (%)			
Moški	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)	
Ženski	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)	
Rasa, n (%)			
Črnci ali Afroameričani	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)	
Belci	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)	
Drugo	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)	
Genotip, n (%) †			
β <sup>S</sup> /β <sup>S</sup>	58 (92,1 %)	39 (90,7 %)	
β <sup>S</sup> /β <sup>0</sup>	3 (4,8 %)	3 (7,0 %)	
β <sup>S</sup> /β <sup>+</sup>	2 (3,2 %)	1 (2,3 %)	
Letna stopnja hudih VOK v 2 letih pred vključitvijo (dogodki/leto)			
Mediana (min., maks.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)	

Demografske značilnosti in značilnosti bolezni	Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki (N = 63) *	Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo (N = 43) †	
Letna stopnja hospitalizacij zaradi hudih VOK v 2 letih pred vključitvijo (dogodki/leto)  Mediana (min., maks.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)	
Letno trajanje hospitalizacij zaradi hudih VOK v 2 letih pred vključitvijo (dnevi/leto)  Mediana (min., maks.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)	
Letno število enot RBC, prejetih s transfuzijo zaradi indikacij, povezanih s SCD, v 2 letih pred vključitvijo (enote/leto)  Mediana (min., maks.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)	

\* N predstavlja skupno število vključenih bolnikov, ki so podpisali prostovoljno privolitev po poučitvi.

† Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023, s 43 bolniki, ki so prejeli zdravilo Casgevy, in 4 bolniki, ki so čakali infuzijo zdravila Casgevy.

‡ Podatki za bolnike z drugimi genotipi niso na voljo.

#### *Mobilizacija in afereza*

Bolniki so prejeli izmenjavo rdečih krvnih celic ali preproste transfuzije najmanj 8 tednov pred načrtovanim začetkom mobilizacije in so še naprej prejeli transfuzije ali izmenjave rdečih krvnih celic do začetka mieloablativnega kondicioniranja. Ravni HbS so ohranjali na < 30 % skupnega Hb, pri čemer so ohranili koncentracijo skupnega Hb  $\leq 11$  g/dl.

Za mobilizacijo matičnih celic za aferezo so bolniki v študiji 121 prejeli načrtovani odmerki 0,24 mg/kg pleriksaforja s subkutano injekcijo približno 2 uri do 3 ure pred vsako načrtovano aferezo. Aferezo so izvajali do 3 zaporedne dni, da so dosegli cilj zbiranja celic za proizvodnjo zdravila in za zalogo nespremenjenih reševalnih celic CD34+. Mediana (min., maks.) in povprečno število (SD) ciklov mobilizacije in afereze, potrebnih za proizvodnjo zdravila Casgevy in za zbiranje reševalnih celic CD34+, sta bila 2 (1; 6) oziroma 2,21 (1,3).

#### *Kondicioniranje pred zdravljenjem*

Vsi bolniki so pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy prejeli popolno mieloablativno kondicioniranje z busulfanom. Busulfan so dobivali 4 zaporedne dni intravensko prek centralnega venskega katetra z načrtovanim začetnim odmerkom 3,2 mg/kg/dan enkrat na dan ali 0,8 mg/kg vsakih 6 ur. Plazemske koncentracije busulfana so merili s serijo odvzemov krvi ter prilagajali odmerek, da se je ohranila izpostavljenost v ciljnem območju. Pri odmerjanju enkrat na dan je ciljna kumulativna izpostavljenost busulfanu v štirih dneh znašala 82 mg\*h/l (razpon: 74 do 90 mg\*h/l), kar ustreza AUC<sub>0-24h</sub> 5000  $\mu\text{M}^*\text{min}$  (razpon: 4500 do 5500  $\mu\text{M}^*\text{min}$ ). Pri odmerjanju vsakih 6 ur je ciljna kumulativna izpostavljenost busulfanu v štirih dneh znašala 74 mg\*h/l (razpon: 59 do 89 mg\*h/l), kar ustreza AUC<sub>0-6h</sub> 1125  $\mu\text{M}^*\text{min}$  (razpon: 900 do 1350  $\mu\text{M}^*\text{min}$ ).

Vsi bolniki so pred začetkom kondicioniranja z busulfanom prejeli profilakso proti epileptičnim napadom z zdravili, ki niso fenitoin. Fenitoina niso uporabili za profilakso proti epileptičnim napadom, ker spodbuja citokrom P450 in posledično zvečuje očistek busulfana.

Uporabili so profilakso proti venookluzivni bolezni (VOB) jeter/sindromu sinusoidne obstrukcije jeter v skladu z regionalnimi smernicami in s smernicami ustanove.

#### *Dajanje zdravila Casgevy*

Bolniki so z intravenskim infundiranjem prejeli mediani (min.; maks.) odmerek 4,0 (2,9 do 14,4) × 10<sup>6</sup> celic/kg zdravila Casgevy. Vsi bolniki so pred infundiranjem zdravila Casgevy prejeli antihistaminik in antipiretik.

#### *Po dajanju zdravila Casgevy*

Uporabe G-CSF niso priporočali prvih 21 dni po infundiranju zdravila Casgevy. Ker je zdravilo Casgevy avtologna terapija, po začetnem mieloablativnem kondicioniranju niso bila potrebna imunosupresivna zdravila.

#### *Rezultati učinkovitosti – srpastocelična bolezen*

Izvedena je bila vmesna analiza z 29 bolniki, ki so prejeli zdravilo Casgevy in so bili primerni za primarno analizo učinkovitosti. Primarni nabor za učinkovitost (PES) je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V času vmesne analize je bilo vključenih 63 bolnikov, 43 bolnikov pa je prejelo zdravilo Casgevy. Mediana (min.; maks.) skupnega trajanja spremljanja je bila 17,5 (1,2; 46,2) meseca od časa infundiranja zdravila Casgevy.

Učinkovitost zdravila Casgevy je temeljila na oceni bolnikov, ki so jih spremljali vsaj 16 mesecev. Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki niso doživeli nobenih hujših VOK vsaj 12 zaporednih mesecev kadarkoli v prvih 24 mesecih po infundiranju zdravila Casgevy v študiji 121 (VF12, primarni opazovani dogodek učinkovitosti). Za ta opazovani dogodek je bila huda VOK opredeljena kot (a) dogodek akutne bolečine, ki zahteva obisk zdravstvene ustanove in uporabo zdravil proti bolečinam (opioidov ali intravenskih nesteroidnih protivnetnih zdravil [NSAID]) ali transfuzije RBC, (b) akutni prsni sindrom, (c) priapizem, ki traja več kot 2 uri in zahteva obisk zdravstvene ustanove, ali (d) vranična sekvestracija. Ocenili so tudi delež bolnikov, ki niso potrebovali hospitalizacije zaradi hudih VOK vsaj 12 zaporednih mesecev (HF12, ključni sekundarni opazovani dogodek). Ocenjevanje VF12 in HF12 se je začelo 60 dni po zadnji transfuziji RBC za podporo po presaditvi ali obvladovanje SCD.

Podatki o učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 9 in preglednici 10. Preglednica 9 kaže primarni opazovani dogodek za (1) vse bolnike, vključene v študijo 121 in (2) vse bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 121. Preglednica 10 kaže sekundarne opazovane dogodke za vse bolnike, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy v študiji 121.

#### **Preglednica 9: Primarni izid učinkovitosti pri bolnikih z SCD**

<b>Primarni opazovani dogodek</b>	<b>Zdravilo Casgevy Vključeni bolniki * (N = 46) †</b>	<b>Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo * (N = 29) ‡</b>
Delež bolnikov, ki so dosegli VF12 (%)§ n (%) (95-% IZ)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

\* Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023.

† N predstavlja skupno število vključenih bolnikov, ki so podpisali prostovoljno privolitev, in izključuje bolnike, ki so v času vmesne analize čakali na infuzijo zdravila Casgevy, in bolnike, ki so prejeli odmerek, a jih še ni bilo mogoče oceniti glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti.

‡ N predstavlja skupno število bolnikov v primarnem naboru za učinkovitost (PES), podskupini celotnega nabora za analizo (FAS). PES je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy in so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V ta nabor so bili vključeni tudi bolniki, ki so jih spremljali manj kot 16 mesecev zaradi smrti ali prekinitve zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Casgevy, ali ki so neprekinjeno prejemali transfuzije RBC več kot 12 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy.

§ VF12 je opredeljen kot: brez hude VOK najmanj 12 zaporednih mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. Ocenjevanje VF12 se začne 60 dni po zadnji transfuziji RBC za podporo po presaditvi ali obvladovanje SCD.

**Preglednica 10: Sekundarni izidi učinkovitosti pri bolnikih s SCD**

Sekundarni opazovani dogodki	Zdravilo Casgevy Bolniki, ki so prejeli infuzijo * (N = 29) †
Delež bolnikov, ki niso bili hospitalizirani zaradi hudih VOK vsaj 12 mesecev (HF12) ‡ (%) n (%) (95-% IZ)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Trajanje obdobja brez hudih VOK pri bolnikih, ki so dosegli VF12 (mesece) n Mediana (min., maks.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Delež bolnikov s HbF ≥ 20 %, ki se je ob času analize ohranil najmanj 3, 6 oziroma 12 mesecev (%) n % (95-% IZ)	29 100 % (88,1 %, 100,0 %)
Skupni Hb (g/dl) v 6. mesecu n Povprečje (SD) v 24. mesecu n Povprečje (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Delež skupnega Hb, ki ga predstavlja HbF (%) v 6. mesecu n Povprečje (SD) v 24. mesecu n Povprečje (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

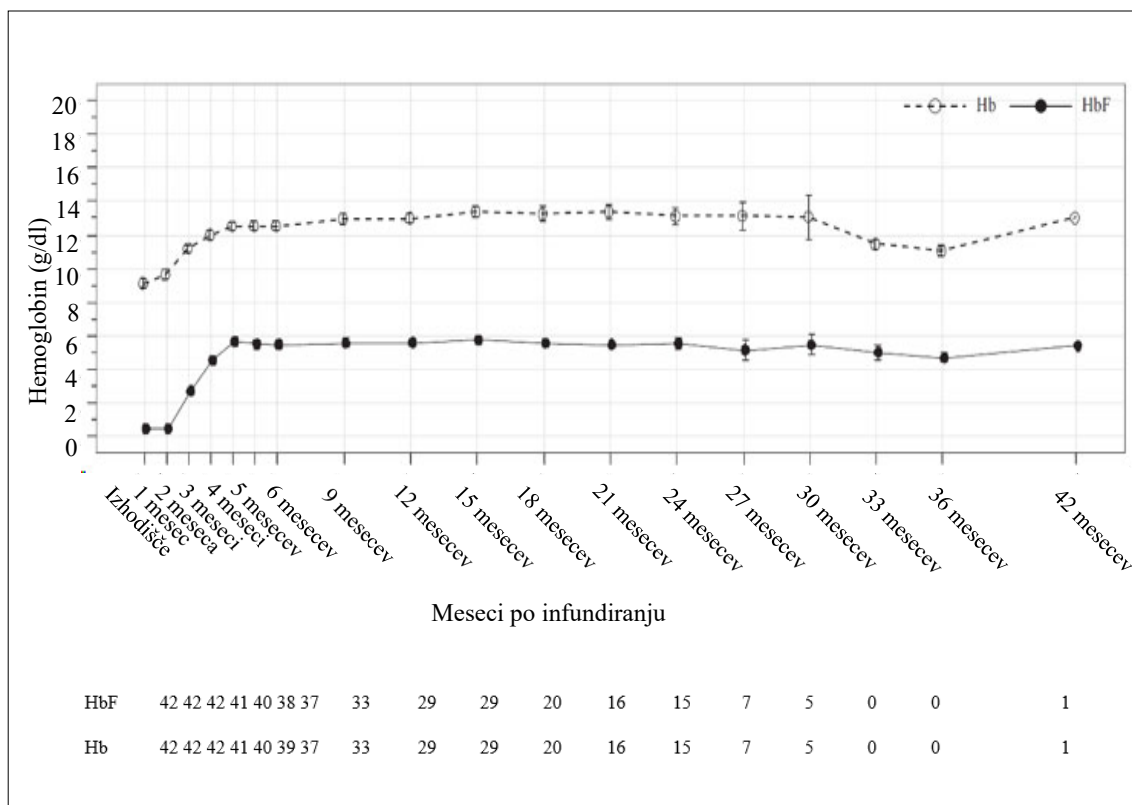
\* Vmesna analiza je bila izvedena s podatki, zbranimi do zaključka zbiranja podatkov aprila 2023.

† N predstavlja skupno število bolnikov v primarnem naboru za učinkovitost (PES), podskupini celotnega nabora za analizo (FAS). PES je bil opredeljen kot vsi bolniki, ki so prejeli infuzijo zdravila Casgevy in so jih spremljali vsaj 16 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. V ta nabor so bili vključeni tudi bolniki, ki so jih spremljali manj kot 16 mesecev zaradi smrti ali prekinitve zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom Casgevy, ali ki so neprekinjeno prejeli transfuzije RBC več kot 12 mesecev po infundiranju zdravila Casgevy.

‡ HF12 je opredeljen kot: brez hospitalizacij zaradi hude VOK najmanj 12 zaporednih mesecev po infundiranju zdravila Casgevy. Ocenjevanje HF12 se začne 60 dni po zadnji transfuziji RBC za podporo po presaditvi ali obvladovanje SCD.

Ravni skupnega Hb (g/dl) in HbF (g/dl) skozi čas so prikazane na sliki 2 za vse bolnike, ki so prejeli zdravilo Casgevy za zdravljenje srpastocelične bolezni.

**Slika 2: Povprečne vrednosti skupnega Hb in HbF skozi čas pri bolnikih s SCD**



Povprečne vrednosti so izrisane v črti, povprečne vrednosti plus SE in povprečne vrednosti minus SE pa so prikazane kot stolpci pri vsakem obisku. Število bolnikov z vrednostmi, ki so bile na voljo ob ustreznih obiskih, je prikazano pod sliko.

Zvišanje povprečnih (SD) ravni skupnega Hb so opazili že v 3. mesecu po infundiranju zdravila Casgevy in so se nadalje zviševale do 12,5 (1,8) g/dl v 6. mesecu in se nato ohranile.

Povprečni (SD) delež Hb, ki ga predstavlja HbF, je bil 43,2 % (7,6 %) v 6. mesecu in se je nato ohranil.

Skladno z zvišanjem ravni HbF je bil pri vseh bolnikih, ki so prejeli zdravilo, povprečni (SD) delež eritrocitov v obtoku, ki izražajo HbF (F-celice), v 3. mesecu 70,4 % (14,0 %) in se je s časom zvečal do 93,9 % (12,6 %) v 6. mesecu, nato pa so ravni ostale stabilne, kar kaže na trajno pan-celično izražanje HbF.

Analize podskupin, ki so ocenjevale učinke na opazovane dogodke, povezane z VOK, in hematološke parametre v podskupinah glede na starost, spol, raso ali genotip, niso kazale na razlike zaradi teh dejavnikov.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Casgevy za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju  $\beta$ -talasemije in srpastocelične bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Casgevy je avtologno zdravilo za celično terapijo, sestavljeno iz celic CD34+, ki so bile *ex vivo* preurejene s pomočjo metode CRISPR/Cas9. Narava zdravila Casgevy je takšna, da običajne študije farmakokinetike, absorpcije, distribucije, presnove in izločanja niso smiselne.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Casgevy je zdravilo iz celic CD34+, preurejenih s tehnologijo CRISPR/Cas9; zato običajne študije mutagenosti, kancerogenosti ter vpliva na plodnost, razmoževanje in razvoj niso bile izvedene.

Toksikološke značilnosti so ocenili pri sub-letalno obsevanih miših NSG z imunsko pomanjkljivostjo, ki so jim dajali odmerek  $3,33 \times 10^7$  preurejenih celic CD34+/kg telesne mase. V 20-tedenski študiji ni bilo dokazov o toksičnosti v ciljnih organih ali tumorigenosti.

Študije *in vitro* z eksagamglogen avtotemcelom, proizvedenim iz celic zdravih darovalcev in bolnikov, niso pokazale nobenih dokazov o netarčnem preurejanju.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

CryoStor CS5 (vsebuje dimetilsulfoksid in dekstran 40)

### 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti pri temperaturi  $\leq -135$  °C.

#### Po odtalitvi

20 minut pri sobni temperaturi (20 °C–25 °C).

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Casgevy je treba shranjevati in prevažati v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi  $\leq -135$  °C in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku.

Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Casgevy je dobavljeno v vialah za kriološko shranjevanje, izdelanih iz cikličnega olefinskega kopolimera. Ena viala vsebuje 1,5 ml do 20 ml zdravila Casgevy.

Viale so pakirane v škatle iz kartona. Ena škatla lahko vsebuje do 9 vial. Skupna zunanja kartonska škatla vsebuje različno število vial, odvisno od tega, kakšen odmerek bolnik potrebuje.



Zdravilo Casgevy se pošlje iz proizvodnega obrata v skladišče zdravstvenega centra v kriogenem vsebniku za prevoz. En kriogeni vsebnik za prevoz lahko vsebuje več kartonskih škatel, ki lahko vsebujejo več vial, vse pa je namenjeno enemu samemu bolniku.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravila ne smete vzorčiti, spreminjati ali obsevati. Obsevanje bi lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnajo z zdravilom Casgevy, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

### Sprejem in shranjevanje zdravila Casgevy

- Zdravilo Casgevy se pošlje v zdravstveni center zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika.
- Treba je potrditi identifikatorje bolnika na nalepkah zdravila in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS).
- Shranjujte v parni fazi tekočega dušika  $\leq -135$  °C, dokler niste pripravljene na odtalitev in uporabo.

### Priprava pred uporabo

#### Priprava za infundiranje

- Odtalitev in dajanje zdravila Casgevy morata biti časovno usklajena. Predhodno potrdite čas infundiranja in prilagodite začetni čas odtajanja, da bo zdravilo Casgevy na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen, saj je treba zdravilo Casgevy uporabiti v 20 minutah po odtalitvi vial. Odtalite in infundirajte vsebino ene vial naenkrat.
- Pred odtajanjem potrdite, da se identiteta bolnika ujema s podatki o bolniku na viali/vialah zdravila Casgevy. Če se podatki na nalepki, prilagojeni posameznemu bolniku, ne ujemajo s podatki predvidenega bolnika, ne vzemite vial zdravila Casgevy iz kriološke shrambe.
- En odmerek zdravila Casgevy je lahko v eni ali več kriološko shranjenih vialah, prilagojenih posameznemu bolniku. Preverite število vial ter uporabite priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS), da potrdite, da se nobeni od vial ni iztekel rok uporabnosti.
- Pred odtajanjem preglejte vialo/viale glede morebitnih zlomov ali razpok. Če je viala okrnjena, ne infundirajte njene vsebine.
- Pripravite potrebne pripomočke za odtalitev in odvzem zdravila iz vial(e). Vsi ti pripomočki so za enkratno uporabo, z izjemo vodne kopeli. Pripravite dovolj pripomočkov za vsako vialo, ki jo boste infundirali:
  - vodna kopel,
  - alkoholni zloženci,
  - adapter za vialo (za odvzem vsebine brez uporabe igle),
  - 18-mikronski filter iz nerjavnega jekla,
  - 30-ml injekcijska brizga luer-lock,
  - raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (potrebujete 5 ml do 10 ml za vsako vialo),
  - 10-ml injekcijska brizga luer-lock za spiranje z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

#### Odtalitev vial zdravila Casgevy

- Če je odmerek sestavljen iz več vial, odtalite in uporabite eno vialo naenkrat. Med odtaljevanjem vial morajo preostale viale ostati v kriološki shrambi pri temperaturi  $\leq -135$  °C.

- Vsako vialo odtalite v vodni kopeli pri temperaturi 37 °C. Poskrbite, da temperatura vodne kopeli ne preseže 40 °C.
- Odtalite vsako vialo, tako da jo držite za vrat in jo nežno vrtite v smeri urnega kazalca in obratno. To lahko traja od 10 do 15 minut.
- Viale med odtaljevanjem ne smete pustiti brez nadzora.
- Odtalitev je končana, ko v viali ni več vidnih kristalov ledu.
- Ko je viala odtaljena, jo takoj odstranite iz vodne kopeli.
- Odtaljeno zdravilo mora imeti videz prosojne disperzije celic brez tujih delcev.
- Infundirajte v 20 minutah od odtalitve.
- Odtaljenega zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

#### Dajanje zdravila Casgevy

Zdravilo Casgevy je samo za avtologno uporabo. Identiteta bolnika se mora ujemati z identifikatorji bolnika na viali/vialah zdravila Casgevy. Če se podatki na nalepki, prilagojeni posameznemu bolniku, ne ujemajo s podatki predvidenega bolnika, ne infundirajte zdravila Casgevy.

Bolnikov odmerek je lahko sestavljen iz več vial. Treba je uporabiti vse viale. Infundirati se mora celotna vsebina vsake viale. Če je vial več, morate najprej v celoti infundirati eno vialo, preden začnete z odtaljevanjem in nato infundiranjem naslednje viale.

#### Pritrjevanje adapterja za vialo in filtra

- Odstranite zavihke na zaporki viale in očistite septum z alkoholnim zložencem.
- Odstranite zaporko s konice adapterja.
- S palcem in kazalcem obeh rok potisnite adapter v septum viale in enakomerno pritiskajte, dokler ne slišite enega poka.
- Povlecite adapter navzgor, tako da občutite, da se je zaskočil.
- Na adapter za vialo namestite filter.

#### Odvzem zdravila Casgevy iz viale

- Na filter pritrdite prazno 30-ml injekcijsko brizgo.
- Iz viale odvzemite celotno količino zdravila.
- Ločite injekcijsko brizgo z zdravilom od filtra in jo odložite ob stran.
- V prazno 10-ml injekcijsko brizgo povlecite 5 ml do 10 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje.
- Injekcijsko brizgo z raztopino natrijevega klorida pritrdite na filter.
- Vbrizgajte raztopino natrijevega klorida v vialo zdravila Casgevy in odstranite prazno injekcijsko brizgo s filtra. Zavržite prazno injekcijsko brizgo.
- Injekcijsko brizgo z zdravilom pritrdite na filter.
- Povlecite vsebino viale v brizgo z zdravilom in nato odstranite injekcijsko brizgo s filtra.
- Neobvezno nalepko z identifikatorjem zdravila/bolnika lahko odstranite z dokumenta z informacijami o seriji (LIS) in jo prilepite na injekcijsko brizgo.

#### Dajanje zdravila Casgevy prek centralnega venskega katetra

- Zdravilo Casgevy je treba uporabiti v 20 minutah po odtalitvi.
- Pred infundiranjem vsake viale morata dve osebi potrditi in preveriti identifikacijo bolnika ob njegovi postelji.
- Zdravilo Casgevy se daje kot intravenski bolus (intravenski potisk).
- Skupni volumen zdravila Casgevy, danega v eni uri, ne sme preseči 2,6 ml/kg.
- Pri infundiranju zdravila Casgevy ne uporabljajte vgrajenega filtra.
- Po vsakem infundiranju viale zdravila Casgevy izperite primarno linijo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Ponovite korake, navedene zgoraj, za vsako preostalo vialo.

#### Po dajanju zdravila Casgevy

- Spremljajte vitalne znake vsakih 30 minut od infundiranja prve vialo zdravila Casgevy do preteka 2 ur po infundiranju zadnje vialo zdravila Casgevy.
- Po infundiranju zdravila Casgevy je treba slediti standardnim postopkom za obravnavo bolnikov po presaditvi HSC.
- Vse krvne pripravke, ki so potrebni v prvih 3 mesecih po infundiranju zdravila Casgevy, je treba obsevati.
- Bolniki nikoli v prihodnosti ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic.

#### Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Casgevy, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

#### Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Casgevy (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1787/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. februar 2024

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Roslin Cell Therapies Ltd.  
BioCube 2  
Edinburgh BioQuarter  
11 Little France Road  
Edinburgh EH16 4UX,  
Združeno kraljestvo

Charles River Laboratories Inc.  
4600 East Shelby Drive, Suite 108  
Memphis, Tennessee 38118,  
ZDA

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Casgevy (eksagamglogen avtotemcel) v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Casgevy trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, od katerih se pričakuje, da bodo predpisovali, uporabljali ali nadzirali dajanje zdravila Casgevy, imeli dostop do/bodo prejeli naslednja 2 paketa izobraževalnih gradiv, katerih namen je poudariti pomembna ugotovljena in možna tveganja zdravila Casgevy. Ta paketa morata biti prevedena v lokalni jezik, da bodo zdravniki in bolniki razumeli predlagane ukrepe za zmanjševanje tveganj:

- **Izobraževalno gradivo za zdravnike sestavljajo**

- vodnik za zdravstvene delavce;
- povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- vodnik za bolnike/skrbnike;
- kartica za bolnika.

- **Paket z informacijami za bolnike sestavljajo**

- vodnik za bolnike/skrbnike;
- kartica za bolnika;
- navodilo za uporabo zdravila.

- **Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:**

- Zdravstveni delavec mora obvestiti bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Casgevy, da obstajajo pomembno ugotovljeno tveganje za zakasnitev vsaditve trombocitov in pomembni možni tveganji za neuspeh vsaditve nevtrofilcev in onkogenezo, povezano s preurejanjem genov; in podrobnosti o tem, kako se lahko ta tveganja kar najbolj zmanjšajo.

Ko zdravstveni delavec predstavi zdravilo Casgevy kot možno izbiro zdravljenja in preden se sprejme odločitev o zdravljenju, se mora pogovoriti z bolnikom o tveganjih in koristih zdravila Casgevy, vključno z naslednjim:

- Zakasnjena vsaditev trombocitov
  - Število trombocitov je treba spremljati in voditi v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo. Takoj je treba razmisliti o določanju števila krvnih celic in drugih ustreznih preiskavah, vsakič ko se pojavijo klinični simptomi, ki kažejo na krvavitev.
  - Bolnike je treba poučiti o tveganju za zakasnjeno vsaditev trombocitov, o simptomih in znakih, na katere naj bodo pozorni, ker bi lahko kazali na krvavitev, ter o tem, da je treba poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo kateri koli znaki ali simptomi, ki kažejo na krvavitev.
- Neuspeh pri vsaditvi nevtrofilcev
  - Bolnike je treba spremljati glede absolutnega števila nevtrofilcev in okužb ter jih obravnavati v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo. V primeru neuspeha pri vsaditvi nevtrofilcev je treba bolnikom infundirati nespremenjene reševalne celice CD34+.

- Bolnike je treba poučiti o tem, da bodo v primeru neuspeha vsaditve nevtrofilcev po zdravljenju z zdravilom Casgevy potrebovali infuzijo rezervnih celic CD34+ in ne bodo imeli koristi od zdravljenja z zdravilom Casgevy in bodo še vedno izpostavljeni možnim dolgoročnim tveganjem.
- Onkogeneza, povezana s preurejanjem genov
  - Onkogeneza, povezana s preurejanjem genov, predstavlja teoretično tveganje. Po zdravljenju z zdravilom Casgevy je treba bolnike spremljati enkrat na leto (vključno s celotno krvno sliko) v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo. Če se odvzamejo vzorci krvi in kostnega mozga za diagnozo hematološke malignosti, morajo zdravstveni delavci odvzeti dodatne vzorce za analizo, ki jo bo opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za oceno povezave malignosti z zdravljenjem z zdravilom Casgevy, če bo malignost potrjena.
  - Bolnikom je treba svetovati glede teoretičnega tveganja onkogeneze, povezane s preurejanjem genov, in jim svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če so prisotni ti znaki in simptomi mielodisplazije, levkemije in limfoma.
- Zdravstveni delavec mora bolnikom/skrbnikom zagotoviti kartico za bolnika in vodnik za bolnike/skrbnike.
- O dolgoročnih učinkih je na voljo malo informacij. Zato se spodbuja sodelovanje v dolgoročni, na registru temelječi študiji, ki ocenjuje izide dolgoročne varnosti in učinkovitosti pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Casgevy za zdravljenje TDT ali SCD. Zdravstveni delavec mora opomniti bolnike, da je pomembno, da se vključijo v 15-letno študijo dolgoročnih učinkov na podlagi registra, in o tem, kako pridobiti dodatne informacije.
- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
  - Namen te kartice je obvestiti zdravstvene delavce, da je bolnik prejel infuzijo zdravila Casgevy.
  - Bolnik mora pokazati kartico za bolnika zdravniku ali medicinski sestri, vsakič ko pride na zdravstveni pregled.
  - Bolnik mora hoditi na krvne preiskave, kakor naroči zdravnik.
  - Bolnik mora poiskati zdravniški nasvet, če se pojavijo kateri koli znaki nizke ravni trombocitov ali belih krvnih celic: hud glavobol, nenormalno nastajanje modric, dolgotrajna krvavitev ali krvavitev brez poškodbe (na primer krvavitev iz nosu ali dlesni, kri v urinu, blatu ali izbljuvku ali izkašljevanje krvi), zvišana telesna temperatura, mrzlica ali okužbe.
  - Krvni rak predstavlja teoretično tveganje. Bolnik mora poiskati zdravniški nasvet, če se pojavijo kateri koli znaki utrujenosti, nepojasnjene zvišane telesne temperature, nočnega potenja, nepojasnjene zmanjšanja telesne mase, pogostih okužb, zasoplosti ali otekanja bezgavk.
- **Vodnik za bolnike/skrbnike** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
 

V vodniku je razložen pomen popolnega razumevanja tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Casgevy in podatek, da o dolgoročnih učinkih ni veliko podatkov.

Preden bo sprejeta odločitev o začetku zdravljenja, se bo zato zdravnik pogovoril z bolnikom/skrbnikom o naslednjem:

- kako se lahko prepozna in kar najbolj zmanjša pomembno ugotovljeno tveganje zakasnjene vsaditve trombocitov in pomembno možno tveganje neuspeha vsaditve nevtrofilcev, vključno s potrebo po rednem spremljanju trombocitov in nevtrofilcev s pomočjo rednih krvnih preiskav, dokler se ne vrnejo na varno raven;
  - razložite, da obstaja teoretično tveganje onkogeneze, povezane s preurejanjem genov, in potrebo po vsakoletnem spremljanju;
  - razložite, da se v primeru neuspeha vsaditve nevtrofilcev po zdravljenju z zdravilom Casgevy infundirajo nemodificirane reševalne celice in bolnik ne bo imel koristi od zdravila Casgevy, bo pa še vedno izpostavljen možnim dolgoročnim tveganjem;
  - svetujte bolniku, naj poišče zdravniški nasvet, če se pojavijo kateri koli znaki nizke ravni trombocitov: hud glavobol, nenormalno nastajanje modric, dolgotrajna krvavitev ali krvavitev brez poškodbe (na primer krvavitev iz nosu ali dlesni, kri v urinu, blatu ali izbljuvku ali izkašljevanje krvi);
  - svetujte bolniku, naj poišče zdravniški nasvet, če se pojavijo kateri koli znaki nizke ravni belih krvnih celic: zvišana telesna temperatura, mrzlica ali okužbe;
  - ker obstaja teoretično tveganje krvnega raka, svetujte bolniku, naj poišče zdravniški nasvet, če se pojavijo kateri koli znaki krvnega raka, na primer utrujenost, nepojasnjena zvišana telesna temperatura, nočno potenje, nepojasnjeno zmanjšanje telesne mase, pogoste okužbe, zasoplost ali otekanje bezgavk;
  - bolnik bo prejel kartico za bolnika, ki jo mora pokazati vsakemu zdravniku ali medicinski sestri pri vseh zdravniških pregledih;
  - obvestite bolnika, da je o dolgoročnih učinkih zdravila Casgevy na voljo malo podatkov in da je pomembno sodelovanje v študiji na podlagi registra za dolgoročno 15-letno spremljanje.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), in hudo srpastocelično bolezen (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti in predložiti rezultate študije na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.	31. december 2043

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije 111, študije faze 1/2/3 za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti enkratnega odmerka eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije.	31. avgust 2026



Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije 121, študije faze 1/2/3 za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti enkratnega odmerka eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s hudo SCD.	31. avgust 2026
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije 151, študije faze 3 za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti enkratnega odmerka eksagamglogen avtotemcela pri pediatričnih bolnikih s hudo SCD, starih od 2 leti do 11 let.	31. december 2027
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), in hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vmesne rezultate študije 161, študije faze 3b za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti enkratnega odmerka eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s TDT ali hudo SCD.	31. december 2027
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate študije 171, študije faze 3 za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti enkratnega odmerka eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih s hudo SCD, genotip $\beta^S/\beta^C$ .	30. junij 2032
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), in hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti in predložiti vmesne rezultate študije na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.	Vmesno poročilo: 31. december 2027  Poročila o napredku: z letnim posodabljanjem
Za potrditev učinkovitosti in varnosti eksagamglogen avtotemcela pri bolnikih z $\beta$ -talasemijo, odvisno od transfuzije (TDT), in hudo srpastocelično boleznijo (SCD), starih 12 let ali več, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti vmesne rezultate študije 131, dolgoročnega nadaljevalnega odprtega preskušanja za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti eksagamglogen avtotemcela v obdobju 15 let pri bolnikih s TDT in hudo SCD, ki so v predhodnih kliničnih preskušanjih prejeli zdravljenje z eksagamglogen avtotemcelom.	Vmesni poročili: 31. avgust 2026 in 31. avgust 2029

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

### **ŠKATLA**

#### **1. IME ZDRAVILA**

Casgevy 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje eksagamglogen avtotemcel (celice CD34<sup>+</sup>)

#### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Avtologne humane celice CD34<sup>+</sup>, preurejene v ojačevalnem območju gena BCL11A, specifičnem za eritroide. Ena viala vsebuje 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml.  
To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

#### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

CryoStor CS5 (vsebuje dimetilsulfoksid in dekstran 40). **Za več informacij glejte navodilo za uporabo.**

#### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

disperzija za infundiranje

1,5 do 20 ml na vialo

Za število vial in število celic CD34<sup>+</sup> na vialo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

#### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
samo za intravensko uporabo

#### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

**Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

#### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

samo za avtologno uporabo

#### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte vialo v kartonski škatli pri temperaturi  $\leq -135$  °C, dokler niste pripravljene na odtalitev in uporabo. Ne zamrzujte ponovno.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1787/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

ID bolnika:  
Ime:  
Priimek:  
Datum rojstva bolnika:  
COI ID:  
Lot  
DIN 1:  
DIN 2:  
DIN 3:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Casgevy 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje  
eksagamglogen avtotemcel (celice CD34<sup>+</sup>)  
samo za intravensko uporabo

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

ID bolnika:  
Ime:  
Priimek:  
Datum rojstva bolnika:  
COI ID:  
Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1,5 do 20 ml na vialo  
Za število vial in število celic CD34<sup>+</sup> na vialo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

**6. DRUGI PODATKI**

samo za avtologno uporabo

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI (LIS), KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA**

**1. IME ZDRAVILA**

Casgevy 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje eksagamlogen avtotemcel (celice CD34<sup>+</sup>)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Avtologne humane celice CD34<sup>+</sup>, preurejene v ojačevalnem območju gena *BCL11A*, specifičnem za eritroide. Ena viala vsebuje disperzijo za infundiranje s koncentracijo 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml. To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN ODMEREK ZDRAVILA**

Informacije o dobavljeni(h) seriji(serijah):

Številka serije	COI	SEC	DIN (Navedite vse zbirke.)	Število vial	Celokupni volumen (ml)	Koncentracija (× 10 <sup>6</sup> celic/ml)	Skupno celic CD34+ (× 10 <sup>6</sup> )

	Število vial na odmerek	Odmerek (× 10 <sup>6</sup> celic CD34 <sup>+</sup> /kg)
<b>Skupno</b>		

Nalepke za injekcijske brizge, vključene v pakiranje: [Za vsako vialo se natisne ena nalepka za injekcijsko brizgo.]

ID bolnika:  
Ime:  
Priimek:  
Datum rojstva bolnika:  
COI ID:  
Lot

**4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
samo za intravensko uporabo



**5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ta dokument shranite in ga imejte pri roki med pripravo zdravila Casgevy za dajanje. Samo za avtologno uporabo.

**6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte vialo v kartonski škatli pri temperaturi  $\leq -135$  °C, dokler niste pripravljene na odtalitev in uporabo. Če je odmerek sestavljen iz več vial, odtalite in uporabite eno vialo naenkrat. Po odtalitvi zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, SPECIFIČNE ZA SERIJO**

EXP

**8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

**9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV**

SEC:  
ID bolnika:  
Ime:  
Priimek:  
Datum rojstva bolnika:  
COI ID:  
DIN:

**10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**11. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1787/001

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Casgevy 4–13 × 10<sup>6</sup> celic/ml disperzija za infundiranje eksagamglogen avtotemcel (celice CD34<sup>+</sup>)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Casgevy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Casgevy
3. Kako boste prejeli zdravilo Casgevy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Casgevy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Casgevy in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Casgevy**

Zdravilo Casgevy je zdravilo za gensko terapijo, ki vsebuje učinkovino eksagamglogen avtotemcel.

Zdravilo Casgevy je narejeno posebej za vas z uporabo vaših lastnih krvotvornih matičnih celic. Krvotvorne matične celice se lahko preoblikujejo v druge krvne celice, vključno z rdečimi krvnimi celicami, belimi krvnimi celicami in krvnimi ploščicami (trombociti). Te celice vam odvzamejo iz krvi, nato jih gensko spremenijo in jih kot presadek vrnejo v vaše telo v bolnišnici.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Casgevy**

Zdravilo Casgevy se uporablja za zdravljenje:

- **Ljudi, starih 12 let ali več, z beta-talasemijo**, ki potrebujejo redne transfuzije krvi (od transfuzij odvisna talasemija (TDT – transfusion-dependent thalassemia)). Ljudje s TDT zaradi okvare gena ne izdelujejo dovolj hemoglobina, beljakovine v krvi, ki prenaša kisik po telesu. To povzroči anemijo in ti ljudje potrebujejo redne transfuzije krvi.
- **Ljudi, starih 12 let ali več, s srpastocelično boleznijo (SCD)**, ki imajo pogoste boleče krize (imenovane vazookluzivne krize ali VOK). Bolniki s SCD imajo zaradi okvare gena drugačno obliko hemoglobina (srpastocelični hemoglobin ali HbS) kot drugi ljudje. HbS povzroči nastajanje nenormalnih, srpasto oblikovanih rdečih krvnih celic, ki se lepijo med seboj in se ne morejo zlahka premikati skozi krvne žile. To lahko povzroči zamašitev krvnih žil, kar privede do VOK.

##### **Kako deluje zdravilo Casgevy**

Zdravilo Casgevy deluje tako, da poveča proizvodnjo posebne vrste hemoglobina, imenovanega hemoglobin F (fetalni hemoglobin ali HbF). Večja prisotnost HbF izboljšuje proizvodnjo in delovanje rdečih krvnih celic. Zaradi tega ljudje s TDT morda ne potrebujejo transfuzij krvi, pri ljudeh s srpastocelično boleznijo pa se morda ne pojavljajo VOK.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Casgevy

### Zdravila Casgevy ne smete prejeti:

- če ste **alergični na eksagamglogen avtotemcel** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **alergični na katero koli sestavino** zdravil, ki jih boste prejeli za pripravo na zdravljenje z zdravilom Casgevy (glejte poglavje 3).

**Takoj obvestite zdravnika**, če za vas velja kaj od naštetega ali če ste negotovi. Če ste alergični na katero koli od teh zdravil, vam ne bodo dali tega zdravljenja.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Casgevy, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.:

#### Pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy:

- Preden dobite zdravilo Casgevy, boste najprej dobili **dve vrsti drugih zdravil**. Za več informacij o teh zdravilih glejte poglavje 3.
  - **Zdravilo/-a za mobilizacijo**, ki premakne/-jo krvotvorne matične celice iz kostnega mozga v krvni obtok, tako da jih je mogoče zbrati za izdelavo zdravila Casgevy. Ta korak traja 2 do 6 dni.
  - **Zdravilo za kondicioniranje** boste dobili tik preden dobite zdravilo Casgevy. To naredi prostor v kostnem mozgu, da po zdravljenju z zdravilom Casgevy lahko rastejo nove krvne celice.
- Zdravnik se bo z vami pogovoril o **možnem vplivu zdravila za kondicioniranje na plodnost**. Glejte spodaj v pod »*Plodnost pri moških in ženskah*«.
- Pri ljudeh s SCD je večasih težje premakniti krvne matične celice iz kostnega mozga in jih je težje zbrati kot pri ljudeh s TDT. Zato je možno, da bo pri ljudeh s SCD potrebnih več mobilizacij in zbiranj kot pri ljudeh s TDT.

#### Po zdravljenju z zdravilom Casgevy:

- Nekaj časa boste imeli manj krvnih celic, dokler se zdravilo Casgevy ne prime v vašem kostnem mozgu. To vključuje:
  - Nizko raven krvnih ploščic (trombocitov), ki so celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi. Nizka raven krvnih ploščic lahko povzroči krvavitev.  
**Takoj obvestite zdravnika**, če imate katerega koli od naslednjih znakov nizke ravni trombocitov: hud glavobol, nenormalno pojavljanje modric, podaljšan čas krvavitve ali krvavitev brez poškodbe, kot je krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni, kri v urinu, blatu ali bruhanju ali izkašljevanje krvi.
  - Nizke ravni nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic, ki ponavadi preprečujejo okužbe). Pri nizkih ravneh nevtrofilcev se zveča verjetnost za okužbe.  
**Takoj obvestite zdravnika**, če imate katerega koli od naslednjih znakov nizke ravni belih krvnih celic: zvišana telesna temperatura, mrzlica ali drugi znaki okužb, na primer vneta žrelo, kašelj ali zasoplost, bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju ali pogosto uriniranje ali driska.
- Zdravnik bo spremljal vaše ravni krvnih celic in vas ustrezno zdravil. Zdravnik vam bo povedal, kdaj se bodo vaše krvne ploščice in nevtrofilci vrnili na varno raven.
- Zdravnik bo spremljal vaše ravni krvnih celic in splošno zdravje, da bi pomagal raziskovalcem razumeti dolgoročne učinke zdravila Casgevy.
- Pri nekaterih bolnikih so lahko ravni hemoglobina nižje, kot se normalno pričakuje za njihovo starost in spol.

- Po zdravljenju z zdravilom Casgevy obstaja teoretično tveganje rakavih bolezni krvi (mielodisplazija, levkemija ali limfom), čeprav tega v študijah z zdravilom Casgevy niso ugotovili. Zdravnik vas bo 15 let spremljal vsaj enkrat na leto glede morebitnih znakov rakavih bolezni krvi.
- Sestavine zdravila Casgevy, imenovane dimetilsulfoksid (DMSO), dekstran 40 in Cas9, lahko povzročijo resne alergijske reakcije. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala glede znakov in simptomov alergijske reakcije med zdravljenjem in po zdravljenju z zdravilom Casgevy. Glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Casgevy vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)«.
- Zdravilo Casgevy je testirano glede prisotnosti mikrobov, ki povzročajo okužbe, vseeno pa obstaja majhno tveganje za okužbo. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala glede znakov in simptomov okužb in vas ustrezno zdravila.
- Po zdravljenju z zdravilom Casgevy **ne smete darovati** krvi, organov, tkiv ali celic.
- Zdravilo Casgevy je izdelano iz vaših lastnih celic in dobili ga boste samo vi. Informacije o zdravilih na osnovi celic je treba hraniti 30 let v bolnišnici, kjer prejmete zdravljenje. Informacije, ki jih bodo hranili, bodo vključevale vaše ime, ime zdravila in številko/številke serije zdravila Casgevy, ki ste ga prejeli.

#### Če zdravljenja z zdravilom Casgevy ni mogoče zaključiti ali je neuspešno

Če zdravila Casgevy ni mogoče dati po zdravljenju za kondicioniranje ali če se gensko spremenjene krvotvorne matične celice ne primejo v telesu, se lahko zdravnik odloči, da vam da v veno injekcijo, ki vsebuje vaše reševalne celice (to so vaše nespremenjene, neobdelane krvotvorne matične celice), ki so bile zbrane in shranjene pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 3). Če prejmete reševalne celice, ne boste imeli nobene koristi od zdravljenja in še vedno boste potrebovali zdravljenje za TDT ali SCD.

#### **Otroci, mlajši od 12 let**

Zdravilo Casgevy se ne sme dati otrokom, mlajšim kot 12 let. Ni še znano, ali je zdravilo Casgevy pri teh otrocih varno in učinkovito.

#### **Druga zdravila in zdravilo Casgevy**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

**Ne jemljite zdravil, ki odstranjujejo železo iz telesa** (kelatorje železa, na primer deksteroksamin, deferipron in/ali deferasiroks), vsaj 7 dni pred prejemom zdravila za kondicioniranje. Zdravnik vam bo svetoval, kdaj in če lahko po zdravljenju z zdravilom Casgevy začnete jemati ta zdravila.

Najmanj 8 tednov pred prejemom zdravil za mobilizacijo in kondicioniranje **ne jemljite drugih zdravil za srpastocelično boleznijo** (kot so hidrokisecičnina/hidroksikarbamid, krizanlizumab ali vokselotor). Zdravnik vam bo svetoval, kdaj in če lahko po zdravljenju z zdravilom Casgevy začnete jemati ta zdravila.

**Cepiv, ki se imenujejo "živa cepiva"**, ne smete prejeti 6 tednov pred zdravilom za kondicioniranje, ki se uporablja za pripravo na zdravljenje z zdravilom Casgevy, niti po zdravljenju, medtem ko vaš imunski sistem (obrambni sistem telesa) okreva. Posvetujte se z zdravnikom, če potrebujete kakršna koli cepljenja.

#### **Nosečnost**

Zaradi možnih učinkov zdravila za kondicioniranje **vam tega zdravljenja ne smejo dati med nosečnostjo**. Učinki zdravila Casgevy pri nosečnicah niso znani. Pogovorite se z zdravnikom o nosečnosti po prejemu zdravila Casgevy.

Če ste noseči ali menite, da ste noseči po zdravljenju z zdravilom Casgevy, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Če ste ženska, ki lahko zanosi, boste pred začetkom zdravljenja z zdravili za mobilizacijo in kondicioniranje **opravili test nosečnosti**, da se potrdi, da niste noseči.

#### **Kontracepcija pri moških in ženskah**

Če ste ženska, ki lahko zanosi, ali moški, ki lahko zaplodi otroka, **morate uporabljati učinkovito kontracepcijo** od začetka zdravljenja za mobilizacijo in še najmanj 6 mesecev po prejemu zdravila Casgevy. Z zdravnikom se posvetujte o primernih metodah kontracepcije.

#### **Dojenje**

Zaradi možnih učinkov zdravila za kondicioniranje **je treba med kondicioniranjem prenehati z dojenjem.** Ni znano, ali se sestavine zdravila Casgevy izločajo v materino mleko. Zdravnik se bo pogovoril z vami o koristi dojenja za vašega otroka in možnih tveganjih zdravljenja.

#### **Plodnost pri moških in ženskah**

Možno je, da po prejemu zdravila za kondicioniranje ne boste mogli zanositi ali zaploditi otroka. **O možnostih, ki so vam na voljo, se pogovorite z zdravnikom pred začetkom zdravljenja.** Med njimi je lahko na primer to, da shranite svoje spolne celice (kot so jajčeca, sperma), da jih boste uporabili pozneje.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravila za mobilizacijo in kondicioniranje, ki se uporabljajo pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy, lahko povzročijo omotico in utrujenost. Če se čutite omotico ali utrujenost ali se slabo počutite, ne vozite, ne uporabljajte strojev in se ne ukvarjajte s dejavnostmi, ki zahtevajo pozornost.

#### **Zdravilo Casgevy vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)**

To zdravilo vsebuje približno 5,3-70 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,3-4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Skupno število vial, ki sestavljajo en odmerek, se med bolniki razlikuje.

To zdravilo vsebuje približno 50 mg DMSO na ml. Glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«.

### **3. Kako izdelajo zdravilo Casgevy in kako ga prejmete**

Zdravilo Casgevy vam dajo samo enkrat.

Zdravilo Casgevy se sme dajati samo v pooblaščenem zdravstvenem centru (specializirani bolnišnici) s strani zdravnikov, ki imajo izkušnje s presaditvami matičnih celic in zdravljenjem bolnikov z boleznimi krvi, kot sta TDT in SCD.

**1. KORAK:** Pred zdravljenjem z zdravilom Casgevy vam bo zdravnik predpisal **zdravilo za mobilizacijo.** To zdravilo premakne krvotvorne matične celice iz kostnega mozga v krvni obtok. Celice nato zberejo v stroju, ki ločuje različne krvne celice (ta postopek imenujemo *afereza*). Vsak korak zbiranja traja približno en teden.

V bolnišnici bodo zbrali in shranili tudi **»reševalne celice«.** To so vaše obstoječe krvotvorne matične celice, ki jih shranijo nespremenjene za primer, če bi prišlo do težav v postopku zdravljenja. Glejte zgoraj v poglavju 2 **»Če zdravljenja z zdravilom Casgevy ni mogoče zaključiti ali je neuspešno«.**

**2. KORAK:** Vaše krvotvorne matične celice bodo poslani v proizvodno enoto, kjer se **uporabijo za izdelavo zdravila Casgevy.** Od takrat, ko zberejo vaše celice, lahko traja do 6 mesecev, da izdelajo in preizkusijo zdravilo Casgevy, preden ga pošljejo nazaj vašemu zdravniku.

**3. KORAK:** Kratek čas pred presaditvijo matičnih celic vam bo zdravnik v bolnišnici dal **zdravilo za kondicioniranje**. Ta korak traja približno 2-6 dni in bo pripravil vaše telo na zdravljenje, tako da bo odstranil celice iz kostnega mozga, da jih lahko nadomestimo s spremenjenimi celicami v zdravilu Casgevy. Po uporabi tega zdravila se bo število vaših krvnih celic zmanjšalo na zelo nizke ravni (glejte poglavje 4). V tem času boste ostali v bolnišnici, dokler ne prejmete infuzije zdravila Casgevy.

**4. KORAK:** V obliki injekcij boste v žilo skozi centralni venski kateter prejeli eno ali več vial zdravila Casgevy. Centralni venski katetri so tanke, upogljive cevke, ki jih zdravnik vstavi v veliko veno za dostop do vašega krvnega obtoka. Tveganja pri uporabi katetrov so okužbe in nastanek krvnih strdkov. Zdravnik in medicinske sestre vas bodo spremljali glede kakršnih koli možnih zapletov pri uporabi centralnega venskega katetra. Lahko traja nekaj ur, da boste prejeli vse injekcije. Potem ko prejmete zdravilo Casgevy, boste ostali v bolnišnici, da bo vaša zdravstvena ekipa lahko natančno spremljala vaše okrevanje. To lahko traja približno 2 meseca, vendar je ta čas različno dolg. Zdravnik bo odločil, kdaj lahko greste domov.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. O možnih neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

Nekateri neželeni učinki so povezani z zdravilom za mobilizacijo in zdravilom za kondicioniranje. Preberite navodila za uporabo tudi teh zdravil.

Naslednji resni neželeni učinki se lahko pojavijo v prvih nekaj dneh ali tednih po zdravljenju, vendar se lahko razvijejo tudi veliko kasneje.

- Bolečina v desnem zgornjem delu trebuha pod rebri, porumenelost oči ali kože, hitro pridobivanje telesne mase, otekanje rok, nog in trebuha ter težave z dihanjem.  
**To so lahko znaki resne bolezni jeter**, imenovane venookluzivna bolezen.
- Hud glavobol, nenormalno pojavljanje modric, podaljšan čas krvavitve ali krvavitve brez poškodbe, kot je krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni, kri v urinu, blatu ali bruhanju ali izkašljevanje krvi.  
**To so lahko znaki trombocitopenije, nizkih ravni krvnih ploščic**, kar lahko zmanjšuje sposobnost strjevanja krvi in lahko povzroči krvavitve.
- Zvišana telesna temperatura, mrzlica ali okužbe.  
**To so lahko znaki nevtropenije, nizkih ravni belih krvnih celic**, ki se imenujejo nevtrofilci in se borijo proti okužbam.

**Takoj obvestite zdravnika**, če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

#### **Drugi neželeni učinki, ki se pojavljajo pri zdravilih za mobilizacijo in zbiranje celic**

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 osebi od 10 oseb)

- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- glavobol,
- bolečina v trebuhu,
- bolečina v mišicah ali kosteh.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 osebi od 10 oseb)

- bolezen pljuč s simptomi nenadne bolečine v prsih, zvišane telesne temperature, oteženega dihanja in znakov kopičenja tekočine v pljučih na rentgenski sliki prsnega koša, ki se pojavi pri srpastocelični bolezni (akutni sindrom bolečine v prsih),
- boleča srpastocelična kriza (srpastocelična bolezen s krizo),
- zvišana telesna temperatura,

- visoke ravni belih krvnih celic (levkocitoza),
- driska,
- bolečina v ustih in žrelu,
- omrtvičenost v ustih,
- bolečina v sklepih,
- splošna bolečina,
- občutek utrujenosti,
- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija),
- nizke ravni magnezija v krvi (hipomagneziemija),
- visoke ravni fosfatov v krvi (hiperfosfatemija).

### **Drugi neželeni učinki, ki se pojavljajo pri zdravljenju za kondicioniranje**

**Zelo pogosti neželeni učinki** (lahko se pojavijo pri več kot 1 osebi od 10 oseb)

- zvišana telesna temperatura v času nizkega števila nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic) (febrilna nevtropenija),
- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija),
- nizke ravni limfocitov, vrste belih krvnih celic (limfopenija),
- nizke ravni belih krvnih celic (levkopenija),
- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija),
- visoke ravni fosfatov v krvi (hiperfosfatemija),
- nizke ravni magnezija v krvi (hipomagneziemija),
- nizke ravni fosfatov v krvi (hipofosfatemija),
- zastoj tekočine,
- glavobol,
- zvišana telesna temperatura,
- občutek utrujenosti,
- krvavitev iz nosu,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- vnetje sluznice želodca,
- zaprtje,
- driska,
- bolečina v ustih in žrelu,
- vnetje sluznic, na primer dlesni (mukozitis),
- zmanjšan apetit,
- izguba telesne mase,
- bolečina v mišicah ali kosteh,
- suha koža,
- luskasta koža,
- obarvanje kože in nohtov,
- drobne krvne pegice pod kožo,
- izpuščaj,
- izpadanje las (alopecija),
- visoke ravni bilirubina, razpadnega produkta rdečih krvnih celic v krvi, ki lahko povzročijo porumenitev kože in oči (hiperbilirubinemija),
- visoke ravni jetrnega encima (alanin aminotransferaze) v krvi.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 osebi od 10 oseb)

- skupek pljučnici podobnih simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj in težave pri dihanju, ki se pojavijo brez znakov okužbe pljuč (sindrom idiopatske pljučnice),
- nezmožnost pljuč, da bi dovajala kisik v vašo kri (dihalna odpoved),



- težave pri dihanju,
- okužba v krvi (sepsa),
- okužba v krvi, ki jo povzroči bakterija *Klebsiella* (sepsa zaradi *Klebsielle*),
- okužba pljuč (pljučnica),
- okužba ust, ki jo povzroči glivica (oralna kandidiaza),
- okužba lasnih mešičkov (folikulitis),
- zvišan srčni utrip (tahikardija),
- zvišana raven jetrnih encimov v krvi (aspartat aminotransferaza, gama-glutamilttransferaza),
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- nizke ravni kisika v krvi (hipoksija),
- zvečana jetra,
- zvečana vranica,
- okvara živcev v zgornjih in/ali spodnjih okončinah, ki povzroča bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in mravljinčenje (periferna nevropatija),
- težave z živci, ki povzročajo bolečino ali otrplost, pekoč in ščemeč občutek (periferna senzorična nevropatija),
- živčna bolečina (nevralgija),
- težave s čutom za okus,
- zamegljen vid,
- suhe oči,
- vročinski oblivi,
- kašelj,
- prebavne motnje,
- bolezen, pri kateri se želodčna kislina dvigne nad želodcem v požiralnik (*ezofagus*) (gastroezofagealna refluksna bolezen),
- krvavitev iz dlesni (gingivalna krvavitev),
- boleče žrelo,
- težave s požiranjem,
- vnetje debelega črevesa, ki povzroča bolečine in drisko (kolitis),
- vnetje požiralnika (ezofagitis),
- kri v izbruhani vsebini,
- krvavitev iz danke,
- vnetje želodca in črevesa,
- razjede v ustih,
- splošna bolečina,
- bolečine pri uriniranju,
- kri v urinu,
- izostanek menstruacije,
- krvavitev med dvema menstruacijama,
- neredna menstruacija,
- bolečina v ženskem zunanjem spolovilu in nožnici,
- prezgodnja menopavza,
- pridobivanje telesne mase,
- modrice,
- srbenje,
- pordelost kože,
- ureznine ali odrgnine na koži,
- nizke ravni vseh vrst krvnih celic (pancitopenija),
- nizke ravni retikulocitov, vrste nezrelih rdečih krvnih celic (retikulocitopenija),
- krvavitev v predelu možganov, ki je vpleten v ravnotežje in koordinacijo (cerebelarna krvavitev),
- nenormalno kopičenje tekočine, ki obdaja možgane in hrbtenjačo (hidrocefalus),
- nizke ravni albumina, beljakovine v krvi (hipoalbuminemija),

- nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija),
- bolečine v sklepih,
- dolgotrajnejše, počasnejše strjevanje krvi,
- višja raven indikatorja vnetja (C-reaktivni protein),
- daljši čas, ki je potreben, da presajene celice začnejo rasti in izdelovati normalne krvne celice (zakasnjena vsaditev).

### **Drugi neželeni učinki, ki se pojavljajo pri zdravlju Casgevy**

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 osebi od 10 oseb)

- bolezen imunskega sistema (hemofagocitna limfocitocitoza), pri kateri se bele krvne celice dveh vrst (histioci in limfociti) kopičijo v organih, kar povzroči čezmerno vnetje in propadanje tkiv. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, ki ni posledica okužbe in se ne odziva na antibiotike, zvečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, oteženo dihanje, hitrejše nastajanje modric, znižan krvni tlak, nenormalnosti ledvic in težave s srcem,
- težave pri dihanju, ki lahko zahtevajo uporabo kisika za pomoč pri dihanju, ki jih včasih spremljajo bolečina v prsih, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali kašelj (sindrom akutne dihalne stiske),
- skupek pljučnici podobnih simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, kašelj in težave pri dihanju, ki se pojavijo brez znakov okužbe pljuč (sindrom idiopatske pljučnice),
- zvišan srčni utrip (tahikardija),
- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija),
- nizke ravni belih krvnih celic (levkopenija),
- nizke ravni kalcija v krvi (hipokalcemija),
- glavobol,
- občutki, kot so odrevenelost, mravljinčenje ali ščemenje (parestezije),
- krvavitev iz nosu,
- izpuščaj,
- drobne krvne pegice pod kožo,
- zvišana telesna temperatura,
- mrzlica,
- daljši čas, ki je potreben, da presajene celice začnejo rasti in izdelovati normalne krvne celice (zakasnjena vsaditev),
- dogodki, kot je mrzlica in zvišan srčni utrip, takrat ko vam dajo zdravilo Casgevy (reakcije, povezane z infuzijo).

**Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če imate katerega koli od teh neželenih učinkov. **Tako obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če kateri koli od teh neželenih učinkov postane hujši.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Casgevy**

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom in medicinskim sestram.

Ker vam bo zdravilo dal usposobljen zdravnik ali medicinska sestra, sta ona odgovorna za pravilno shranjevanje zdravila pred uporabo in med njo ter za njegovo pravilno odstranjevanje.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsaki viali.

Shranjujte zamrznjeno, pri temperaturi -135 °C do dve leti. Vial(e) shranite v škatli, dokler niste pripravljeni na odtalitev. Odtalite eno vialo naenkrat. Ne odtalite, preden ste pripravljeni na infundiranje. Po odtalitvi ne zamrzujte ponovno. Po odtalitvi shranite pri sobni temperaturi (20 °C do 25 °C) in infundirajte v 20 minutah.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Casgevy**

- Učinkovina je eksagamglogen avtotemcel. Ena viala zdravila Casgevy vsebuje  $4-13 \times 10^6$  celic CD34<sup>+</sup> (krvotvornih matičnih celic).
- Druge sestavine so raztopina, ki se uporablja za ohranjanje zamrznjenih celic in vsebuje natrij, dimetilsulfoksid (DMSO) in dekstran 40. Glejte poglavje 2 "Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Casgevy".

### **Izgled zdravila Casgevy in vsebina pakiranja**

Zdravilo Casgevy je polprozorna disperzija za infundiranje. Zdravilo Casgevy je dobavljeno v vialah, ki vsebujejo 1,5 ml do 20 ml. Ena ali več vial je pakiranih v kartonsko škatlo. Ena kartonska škatla lahko vsebuje do 9 vial. Število vial se razlikuje glede na odmerek, ki ga prejme posamezni bolnik. Vaš odmerek lahko obsega več vial in kartonskih škatel.

Vaše ime in datum rojstva ter zakodirane informacije, ki vas identificirajo kot predvidenega prejemnika, so natisnjeni na vsaki kartonski škatli in viali.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:  
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irska  
Tel: +353 (0)1 761 7299

Proizvajalec:  
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
Unit 49, Block F5, Northwood Court, Northwood Crescent,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irska  
Tel: +353 (0)1 761 7299

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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/Ρuh:  
+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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

---

## **Samo za zdravstveno osebje**

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

### **Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila**

Zdravilo Casgevy je namenjeno samo za avtologno uporabo. Zdravila ne smete vzorčiti, spreminjati ali obsevati. Obsevanje bi lahko povzročilo inaktivacijo zdravila.

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnajo z zdravilom Casgevy, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

### **Sprejem in shranjevanje zdravila Casgevy**

- Zdravilo Casgevy se pošlje v zdravstveni center v kriogenskem vsebniku za prevoz.
- Treba je potrditi identifikatorje bolnika na nalepkah zdravila in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS).
- Shranjujte v parni fazi tekočega dušika  $\leq -135\text{ °C}$ , dokler niste pripravljene na odtalitev in uporabo.

### **Priprava pred uporabo**

- Odtaljevanje in dajanje zdravila Casgevy morata biti časovno usklajena. Predhodno potrdite čas infundiranja in prilagodite začetni čas odtajanja, da bo zdravilo Casgevy na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen, saj je treba zdravilo Casgevy uporabiti v 20 minutah po odtalitvi vial. Odtalite in infundirajte eno vialo naenkrat.
- Pred odtajanjem potrdite, da se identiteta bolnika ujema s podatki o bolniku na viali/vialah zdravila Casgevy. Če se podatki na nalepki, prilagojeni posameznemu bolniku, ne ujemajo s podatki predvidenega bolnika, ne odtalite vial zdravila Casgevy.
- En odmerek zdravila Casgevy je lahko v eni ali več kriološko shranjenih vialah, prilagojenih posameznemu bolniku. Preverite število vial ter uporabite priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS), da potrdite, da se nobeni od vial ni iztekel rok uporabnosti.
- Pripravite potrebne pripomočke za odtaljevanje in odvzem zdravila iz vial(e). Vsi ti pripomočki so za enkratno uporabo, z izjemo vodne kopeli. Pripravite dovolj pripomočkov za vsako vialo, ki jo boste infundirali:
  - vodna kopel,
  - alkoholni zloženci,
  - adapter za vialo (za odvzem vsebine brez uporabe igle),
  - 18-mikronski filter iz nerjavnega jekla,
  - 30-ml injekcijska brizga luer-lock,
  - raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (potrebujete 5 ml do 10 ml za vsako vialo),
  - 10-ml injekcijska brizga luer-lock za spiranje z raztopino natrijevega klorida.

### **Odtaljevanje vial zdravila Casgevy**

- Če je odmerek sestavljen iz več vial, odtalite in uporabite eno vialo naenkrat. Med odtaljevanjem vial morajo preostale viale ostati v kriološki shrambi pri temperaturi  $\leq -135\text{ °C}$ .
- Vsako vialo odtalite v vodni kopeli pri temperaturi  $37\text{ °C}$ . Poskrbite, da temperatura vodne kopeli ne preseže  $40\text{ °C}$ .
- Odtalite vsako vialo, tako da jo držite za vrat in jo nežno vrtite v smeri urnega kazalca in obratno. To lahko traja od 10 do 15 minut. Vialo med odtaljevanjem ne smete pustiti brez nadzora.
- Odtaljevanje je končano, ko v viali ni več vidnih kristalov ledu.

- Ko je viala odtaljena, jo takoj odstranite iz vodne kopeli.
- Odtaljeno zdravilo mora imeti videz prosojne disperzije celic brez tujih delcev.
- Infundirajte v 20 minutah od odtalitve.
- Odtaljenega zdravila ne smete ponovno zamrzniti.

## Dajanje zdravila Casgevy

**Zdravilo Casgevy je samo za avtologno uporabo.** Identiteta bolnika se mora ujemati z identifikatorji bolnika na viali/vialah zdravila Casgevy. Če se podatki na nalepki, prilagojeni posameznemu bolniku, ne ujemajo s podatki predvidenega bolnika, ne infundirajte zdravila Casgevy.

**Bolnikov odmerek je lahko sestavljen iz več vial.** Treba je uporabiti vse viale. Infundirati se mora celotna vsebina vsake viale. Če je vial več, morate najprej v celoti infundirati eno vialo, **preden začnete z odtaljevanjem in nato infundiranjem naslednje viale.**

### 1. Pritrjevanje adapterja za vialo in filtra

- Odstranite zavihkek na zaporki viale in očistite septum z alkoholnim zložencem.
- Odstranite zaporko s konice adapterja.
- S palcem in kazalcem obeh rok potisnite adapter v septum viale in enakomerno pritiskajte, dokler ne slišite enega poka.
- Povlecite adapter navzgor, tako da občutite, da se je zaskočil.
- Na adapter za vialo namestite filter.

### 2. Odvzem zdravila Casgevy iz viale

- Na filter pritrdite prazno 30-ml injekcijsko brizgo.
- Iz viale odvzemite celotno količino zdravila.
- Ločite injekcijsko brizgo z zdravilom od filtra in jo odložite ob stran.
- V prazno 10-ml injekcijsko brizgo povlecite 5 ml do 10 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje.
- Injekcijsko brizgo z raztopino natrijevega klorida pritrdite na filter.
- Vbrizgajte raztopino natrijevega klorida in odstranite prazno injekcijsko brizgo s filtra. Zavržite prazno injekcijsko brizgo.
- Injekcijsko brizgo z zdravilom pritrdite na filter.
- Povlecite vsebino viale v brizgo z zdravilom in nato odstranite injekcijsko brizgo s filtra.
- Neobvezno nalepko z identifikatorjem zdravila/bolnika lahko odstranite z dokumenta z informacijami o seriji (LIS) in jo prilepite na injekcijsko brizgo.

### 3. Dajanje zdravila Casgevy prek centralnega venskega katetra

- Zdravilo Casgevy je treba uporabiti v 20 minutah po odtalitvi.
- Pred infundiranjem vsake viale morata dve osebi potrditi in preveriti identifikacijo bolnika ob njegovi postelji.
- Zdravilo Casgevy se daje kot intravenski bolus (intravenski potisk).
- Skupni volumen zdravila Casgevy, danega v eni uri, ne sme preseči 2,6 ml/kg.
- Pri infundiranju zdravila Casgevy ne uporabljajte vgrajenega filtra.
- Po vsakem infundiranju viale zdravila Casgevy izperite primarno linijo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Ponovite korake, navedene zgoraj, za vsako preostalo vialo.

### **Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti**

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Casgevy, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

### **Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila**

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Casgevy (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.