ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casgevy 4–13 × 10^6 komórek/ml dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Casgevy (eksagamglogen autotemcel) to produkt na bazie populacji komórek wzbogaconej w genetycznie zmodyfikowane autologiczne komórki $CD34^+$, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (ang. *haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) zmienione w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem metody CRISPR/Cas9 w regionie sekwencji wzmacniającej swoistej dla linii komórek erytoidalnych genu *BCL11A*.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka produktu leczniczego Casgevy dla danego pacjenta zawiera eksagamglogen autotemcel w zależnym od serii stężeniu populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki $CD34^+$. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną albo większą liczbę fiolek zawierających łącznie dyspersję do infuzji 4–13 × 10^6 komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne, zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki $CD34^+$ zawieszone w roztworze do kriokonserwacji.

Każda fiolka zwiera od 1,5 - 20 ml dyspersji do infuzji.

Informacje ilościowe dotyczące produktu leczniczego, w tym o liczbie fiolek (patrz punkt 6) przeznaczonych do podania zamieszczono w arkuszu informacyjnym serii (ang. *lot information sheet*, LIS) umieszczonym w pokrywie kriopojemnika transportowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 50 mg sulfotlenku dimetylu (DMSO) w każdym mililitrze.

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w każdym mililitrze.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Półprzezroczysta dyspersja do infuzji bez cząstek obcego pochodzenia.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

β-talasemia

Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu β-talasemii zależnej od przetoczeń (ang. *transfusion-dependent β-thalassemia*, TDT) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell,* HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (ang. *human leukocyte antigen*, HLA).

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Produkt leczniczy Casgevy jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (ang. *sickle cell disease*, SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których występują nawracające przełomy naczyniowo-okluzyjne (ang. *vasoocclusive crisis*, VOC) i u których odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), jednak nie jest dostępny spokrewniony dawca HSC dopasowany pod względem ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Casgevy musi być podawany w wyspecjalizowanej placówce leczniczej przez lekarza mającego doświadczenie w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) oraz leczeniu pacjentów z β-hemoglobinopatiami i przeszkolonym w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

Przed rozpoczęciem mobilizacji, aferezy oraz kondycjonowania mieloablacyjnego należy potwierdzić, że u danego pacjenta odpowiednie jest wykonanie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4).

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę zawierającą żywotne komórki $CD34^+$ w postaci dyspersji do infuzji w jednej lub większej liczbie fiolek.

Minimalna zalecana dawka produktu Casgevy wynosi 3×10^6 komórek $CD34^+$/kg masy ciała.

Dodatkowe informacje o dawkowaniu podano w załączonym arkuszu informacyjnym serii (LIS).

Mobilizacja i afereza

U pacjentów konieczne jest przeprowadzenie mobilizacji komórek HSPC $CD34^+$, po której wykonywana jest afereza w celu wyizolowania komórek $CD34^+$ na potrzeby wytworzenia produktu leczniczego.

Podczas każdego cyklu mobilizacji i aferezy należy pobrać jak największą liczbę komórek $CD34^+$ na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego. Jeśli jest to tolerowane w warunkach klinicznych, komórki należy pobierać w tym celu przez dwa kolejne dni na cykl. Na potrzeby wytwarzania produktu zaleca się pobranie łącznie co najmniej 20×10^6 komórek $CD34^+$/kg masy ciała. Pobrane komórki należy przekazać do wytwarzania produktu, nawet jeśli docelowa populacja komórek nie zostanie uzyskana. Ponadto wymagane jest pozyskanie co najmniej 2×10^6 komórek $CD34^+$/kg masy ciała jako zapasowych niezmodyfikowanych komórek do zastosowania leczenia ratunkowego.

W razie potrzeby można wykorzystać trzeci dzień na pobranie komórek w celu pozyskania zapasowych komórek do leczenia ratunkowego.

Jeśli po wstępnym procesie wytwarzania produktu leczniczego nie uzyskano minimalnej dawki produktu leczniczego Casgevy, konieczne będzie przeprowadzenie u pacjenta dodatkowych cykli mobilizacji i aferezy w celu pozyskania większej liczby komórek na potrzeby dodatkowego procesu wytwarzania produktu leczniczego. Odstęp pomiędzy każdym cyklem mobilizacji i aferezy musi wynosić co najmniej 14 dni.

Od pacjenta musi zostać pobrana zapasowa próbka niezmodyfikowanych komórek do zastosowania leczenia ratunkowego, w ilości $\geq 2 \times 10^6$ komórek $CD34^+$/kg masy ciała, które muszą zostać poddane kriokonserwacji przed przeprowadzeniem kondycjonowania mieloablacyjnego i wykonaniem infuzji produktu leczniczego Casgevy.

Komórki niezmodyfikowane mogą okazać się niezbędne w przypadku konieczności wdrożenia terapii ratunkowej, jeśli dojdzie do dowolnej z następujących sytuacji: obniżenie jakości produktu leczniczego Casgevy po włączeniu kondycjonowania mieloablacyjnego, a przed infuzją produktu leczniczego Casgevy, niepowodzenie odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych lub odrzucenie przeszczepu po infuzji produktu leczniczego Casgevy.

W punkcie 5.1 zamieszczono opis schematu mobilizacji stosowanego w badaniu klinicznym. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Casgevy należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą leku (leków) w ramach mobilizacji.

β-talasemia
Przed przeprowadzeniem aferezy zaleca się wykonanie u pacjentów przetoczenia (przetoczeń) krwinek czerwonych (ang. *red blood cell*, RBC) w celu utrzymania stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≥11 g/dl.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Przed wykonaniem aferezy zaleca się przeprowadzenie u pacjentów wymiany krwinek czerwonych lub zwykłego przetoczenia (zwykłych przetoczeń) krwi w celu utrzymania stężenia hemoglobiny S (HbS) na poziomie <30% stężenia hemoglobiny całkowitej przy równoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≤11 g/dl.

Należy przerwać stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (np. hydroksymocznika/hydroksykarbamidu, kryzanlizumabu, wokselotoru) na 8 tygodni przed planowanym rozpoczęciem mobilizacji i kondycjonowania.

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową nie należy stosować czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów G-CSF (ang. *granulocyte colony stimulating factor*) w celu przeprowadzenia mobilizacji.

Leczenie wstępne (kondycjonowanie)

Przed podaniem produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy przeprowadzić pełne kondycjonowanie mieloablacyjne. Kondycjonowanie należy rozpocząć po dostarczeniu do wyspecjalizowanej placówki leczniczej kompletnego zestawu fiolek stanowiących pełną dawkę produktu Casgevy oraz po potwierdzeniu dostępności zapasowych niezmodyfikowanych komórek $CD34^+$. W punkcie 5.1 zamieszczono opis schematu kondycjonowania stosowanego w badaniu klinicznym. Należy przed rozpoczęciem leczenia zapoznać się z ChPL dotyczącą leku stosowanego (leków stosowanych) w ramach kondycjonowania mieloablacyjnego.

β-talasemia
Zaleca się, aby przez 60 dni przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym stężenie hemoglobiny całkowitej u pacjentów było utrzymywane na poziomie ≥11 g/dl.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Zaleca się przeprowadzanie u pacjentów wymiany krwinek czerwonych lub zwykłego przetoczenia (zwykłych przetoczeń) krwi przez co najmniej 8 tygodni poprzedzających rozpoczęcie kondycjonowania mieloablacyjnego w celu utrzymania stężenia hemoglobiny S (HbS) na poziomie <30% stężenia hemoglobiny całkowitej przy równoczesnym utrzymaniu stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≤11 g/dl. W chwili rozpoczęcia wymiany krwinek czerwonych lub zwykłych przetoczeń krwi należy przerwać stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (np. hydroksymocznika/hydroksykarbamidu, kryzanlizumabu, wokselotoru).

Terapię z użyciem leków chelatujących żelazo należy przerwać na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego.

Należy również rozważyć wdrożenie profilaktyki napadów drgawkowych. W celu uzyskania informacji na temat interakcji z innymi lekami należy zapoznać się z ChPL dotyczącą produktu leczniczego stosowanego w ramach kondycjonowania mieloablacyjnego.

Należy rozważyć, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce leczniczej, wdrożenie profilaktyki w kierunku leczenia choroby zatorowej żył (ang. *veno-occlusive disease*, VOD)/zespołu niedrożności zatokowej wątroby.

Przed rozpoczęciem wdrażania schematu kondycjonowania mieloablacyjnego należy potwierdzić dostępność pełnego zestawu fiolek stanowiących dawkę produktu leczniczego Casgevy oraz niezmodyfikowanych komórek do zastosowania leczenia ratunkowego. W celu potwierdzenia liczby fiolek oraz całkowitej dawki produktu leczniczego Casgevy należy zapoznać się z arkuszem informacyjnym serii (LIS) dostarczonym wraz z produktem.

Premedykacja

Zaleca się podanie w ramach premedykacji paracetamolu i difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych, zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce leczniczej, przed infuzją produktu Casgevy, co pozwoli ograniczyć występowanie reakcji na infuzję.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku 35 lat i powyżej

Produktu Casgevy nie badano u pacjentów powyżej 35. roku życia. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Casgevy w tej populacji. Korzyści wynikające z leczenia u danego pacjenta należy rozważyć w zestawieniu z zagrożeniami związanymi z przeszczepieniem HSC.

Zaburzenia czynności nerek

Produktu Casgevy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, określanymi jako szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego na poziomie <60 ml/min/1,73 m^2. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Casgevy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczności produktu Casgevy nie zostały określone w przypadku dzieci poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci seropozytywni względem ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus , HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. hepatitis C virus HCV)

Produktu Casgevy nie badano u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV. Przed pobraniem komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusa HIV-1, HIV-2, HBV i HCV oraz wszystkich innych czynników zakaźnych, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi. Nie stosować produktu Casgevy u pacjentów z czynnym zakażeniem wirusem HIV-1, HIV-2, HBV lub HCV.

Pacjenci, u których w przeszłości wykonano przeszczepienie HSC

Produktu Casgevy nie badano u pacjentów, u których w przeszłości wykonano allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie HSC. Nie zaleca się leczenia z użyciem produktu leczniczego Casgevy u takich pacjentów.

Sposób podania

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Od zakończenia schematu kondycjonowania mieloablacyjnego do rozpoczecia infuzji produktu leczniczego Casgevy musi upłynąć przynajmniej 48 godzin do maksymalnie 7 dni od ostatniej dawki w ramach kondycjonowania mieloablacyjnego.

Przed rozmrożeniem i podaniem produktu należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na fiolce/fiolkach produktu Casgevy oraz w załączonych dokumentach. Całkowita liczba przeznaczonych do podania fiolek musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w arkuszu informacyjnym serii (LIS) (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Casgevy podaje się w bolusie dożylnym przez centralny cewnik naczyniowy (ang. central venous catheter, CVC). Podawanie produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy zakończyć możliwie jak najszybciej i nie później niż 20 minut od momentu rozmrożenia. Jeśli dostarczono więcej niż jedną fiolkę, **należy podać zawartość wszystkich fiolek**. Należy wykonać wlew całej objętości każdej fiolki.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Casgevy, patrz punkt 6.6.

Po podaniu produktu leczniczego Casgevy

Po podaniu produktu leczniczego Casgevy w infuzji należy stosować się do standardowych procedur monitorowania i postępowania po przeszczepieniu HSC, w tym monitorowanie pełnej morfologii krwi oraz potrzeby przeprowadzenia transfuzji krwi.

Produkty krwiopochodne, których podanie jest wymagane w ciągu pierwszych 3 miesięcy od infuzji produktu leczniczego Casgevy, należy poddać napromienianiu.

Po infuzji produktu leczniczego Casgevy może być konieczne wznowienie terapii z użyciem leków chelatujących żelazo. Należy unikać stosowania leków chelatujących żelazo bez właściwości mielosupresyjnych przez co najmniej 3 miesiące oraz leków chelatujących żelazo o działaniu mielosupresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. W odpowiednich przypadkach zamiast terapii z użyciem leków chelatujących żelazo można zastosować flebotomię (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy podawać go innym pacjentom. Produktu Casgevy nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS) nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt leczniczy Casgevy jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy oraz endotoksyn, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt leczniczy Casgevy muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Reakcje nadwrażliwości

Może wystąpić nadwrażliwość na produkt leczniczy Casgevy, w tym na Cas9. Ze względu na obecność sulfotlenku dimetylu (DMSO) lub dekstranu 40 w produkcie Casgevy mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Pacjentów należy dokładnie obserwować w trakcie infuzji oraz po jej zakończeniu. Przed rozpoczęciem infuzji oraz co około 30 minut od chwili podania w infuzji zawartości pierwszej fiolki produktu leczniczego Casgevy do momentu upłynięcia 2 godzin od infuzji zawartości ostatniej fiolki produktu leczniczego Casgevy, należy dokonywać pomiaru parametrów życiowych (ciśnienia krwi, tętna i saturacji tlenem) oraz monitorować wystąpienie jakichkolwiek objawów.

Możliwość niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych

Niepowodzenie odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych to potencjalne zagrożenie związane z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, definiowane jako nieuzyskanie odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych po infuzji produktu leczniczego Casgevy, wymagające zastosowania niezmodyfikowanych komórek $CD34^+$ do leczenia ratunkowego.
U pacjentów należy monitorować bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*, ANC), a w przypadku wystąpienia zakażeń należy postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi oraz oceną medyczną. W sytuacji wystąpienia niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów należy podać komórki $CD34^+$ w infuzji stosowane w leczeniu ratunkowym (patrz punkt 4.8).

Opóźnienie odbudowania populacji płytek krwi

Po leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego Casgevy obserwowano dłuższą niż w przypadku allogenicznego przeszczepienia HCS medianę czasu do odbudowania populacji płytek krwi. Do momentu odbudowania populacji płytek krwi istnieje podwyższone ryzyko krwawień.

Pacjentów należy obserwować pod kątem krwawień zgodnie ze standardowymi wytycznymi i oceną medyczną. Do momentu odbudowania populacji płytek krwi oraz powrotu ich liczby do wartości początkowych należy często oznaczać liczbę płytek krwi. W sytuacji zaobserwowania objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie krwawienia należy wykonać oznaczenie liczby elementów morfotycznych krwi lub inne odpowiednie badania (patrz punkt 4.8).

Ryzyko niewystarczającej mobilizacji/aferezy u pacjentów z SCD

Pacjenci z SCD mogą wymagać większej liczby cykli mobilizacji i aferezy w porównaniu z pacjentami z TDT i występuje u nich większe ryzyko niepowodzenia z powodu niewystarczającej mobilizacji/aferezy. W punkcie 4.2 podano zalecaną docelową liczbę komórek $CD34^+$ do pozyskania. Informacje dotyczące średniej liczby cykli mobilizacji i aferezy oraz ogólnych wskaźników przerwania leczenia znajdują się w punkcie 5.1.

Onkogeneza związana z edycją genów

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Casgevy nie zgłoszono przypadków mielodysplazji, białaczki ani chłoniaka. Istnieje teoretyczne ryzyko onkogenezy związanej z edycją genów. Po leczeniu produktem leczniczym Casgevy pacjentów należy monitorować co najmniej raz w roku (z uwzględnieniem pełnej morfologii krwi) przez 15 lat. W przypadku wykrycia mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego w celu określenia odpowiednich próbek do analizy.

Nie można wykluczyć ryzyka niezamierzonej edycji genów w miejscach niezaplanowanych do edycji (ang. *off target*) w edytowanych komórkach $CD34^+$. Przy przeszukiwaniu ludzkiego genomu zidentyfikowano edycję typu *off target* w jednym miejscu. Wariant ten zidentyfikowano w 3,3% (3/91) analizowanych próbkach pacjentów (edytowane komórki $CD34^+$). Obecnie zidentyfikowane miejsce edycji typu *off target* znajduje się w intronie genu nieulegającego ekspresji w komórkach krwiotwórczych, a zatem nie należy się spodziewać działań niepożądanych (patrz punkt 5.3).

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Casgevy nie zaobserwowano reakcji o podłożu immunologicznym. Nie wiadomo, czy powstałe wcześniej przeciwciała przeciwko Cas9, w tym po niedawnym zakażeniu *Streptococcus pyogenes*, mogłyby powodować reakcje o podłożu immunologicznym i (lub) eliminację komórek z rezydualnym Cas9.

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Casgevy nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych.

Obserwacja długoterminowa

Pacjentów należy monitorować co najmniej raz w roku (z uwzględnieniem pełnej morfologii krwi) zgodnie ze standardowymi wytycznymi i oceną lekarza. Oczekuje się, że pacjenci dołączą do długoterminowego badania, w którym będą poddawani obserwacji, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu leczniczego Casgevy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera od 5,3 mg do 70 mg sodu w każdej fiolce, co odpowiada 0,3 do 4 % maksymalnego dobowego spożycia zalecanego przez WHO, wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy uwzględnić interakcje z innymi produktami leczniczymi stosowanymi do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie oczekuje się wystąpienia interakcji produktu leczniczego Casgevy z enzymami wątrobowymi cytochromu P-450 lub z transporterami leków.

Należy przerwać stosowanie hydroksymocznika/hydroksykarbamidu na co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem mobilizacji i kondycjonowania. Brak doświadczenia w zakresie stosowania hydroksymocznika/hydroksykarbamidu po infuzji produktu leczniczego Casgevy.

Należy przerwać stosowanie wokselotoru i kryzanlizumabu na co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem mobilizacji i kondycjonowania, gdyż nie wiadomo, czy mogą one wchodzić w interakcje z produktami leczniczymi stosowanymi w ramach mobilizacji i kondycjonowania.

Należy przerwać stosowanie produktów leczniczych chelatujących żelazo na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego ze względu na możliwość interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi do kondycjonowania. Niektóre produkty chelatujące żelazo mają właściwości mielosupresyjne. Należy unikać stosowania produktów chelatujących żelazo bez właściwości mielosupresyjnych przez co najmniej 3 miesiące oraz produktów chelatujących żelazo o działaniu mielosupresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. W odpowiednich przypadkach zamiast terapii z użyciem produktów chelatujących żelazo można zastosować flebotomię.

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym Casgevy. W ramach środków ostrożności nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego, w trakcie leczenia produktem leczniczym Casgevy i do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji konieczne jest uzyskanie ujemnego wyniku testu ciążowego z próbki surowicy, który należy potwierdzić przed rozpoczęciem kondycjonowania mieloablacyjnego. Dane dotyczące ekspozycji są niewystarczające do sformułowania zaleceń w odniesieniu do czasu stosowania antykoncepcji po leczeniu z użyciem produktu leczniczego Casgevy. Kobiety zdolne do zajścia w ciążę oraz mężczyźni zdolni do spłodzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od momentu rozpoczęcia mobilizacji do upłynięcia co najmniej 6 miesięcy od przeprowadzenia kondycjonowania mieloablacyjnego. Należy również zapoznać się z informacjami w ChPL produktu leczniczego stosowanego do kondycjonowania mieloablacyjnego.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania eksagamglogenu autotemcelu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań z użyciem eksagamglogenu autotemcelu dotyczących toksycznego wpływu na

rozrodczość i rozwój u zwierząt w celu oceny, czy ten produkt leczniczy może negatywnie wpływać na płód w sytuacji podania kobiecie w ciąży. Nie wiadomo, czy eksagamglogen autotemcel może przenikać do płodu. Nie wolno podawać produktu leczniczego Casgevy w okresie ciąży ze względu na zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym. W przypadku planowania zajścia w ciążę po zastosowaniu infuzji produktu leczniczego Casgevy należy omówić z lekarzem prowadzącym (patrz wytyczne dotyczące antykoncepcji powyżej).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksagamglogen autotemcel przenika do mleka ludzkiego ani czy jest przenoszony na dziecko karmione piersią. Brak dostępnych danych.

Należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego stosowanego (produktów leczniczych stosowanych) do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego w celu uzyskania wytycznych dotyczących stosowania w okresie karmienia piersią. Ze względu na potencjalne zagrożenia związane z kondycjonowaniem mieloablacyjnym należy przerwać karmienie piersią podczas kondycjonowania.

Decyzję dotyczącą karmienia piersią po leczeniu z zastosowaniem produktu leczniczego Casgevy należy omówić z lekarzem prowadzącym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka w zestawieniu z potencjalnym niekorzystnym wpływem na dziecko produktu leczniczego Casgevy lub choroby występującej u matki.

Płodność

Brak danych na temat wpływu eksagamglogenu autotemcelu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie oceniano wpływu na płodność samców i samic. Dostępne są dane dotyczące ryzyka wystąpienia bezpłodności po kondycjonowaniu mieloablacyjnym. Z tego powodu, jeśli to możliwe, zaleca się rozważenie opcji takich jak pobranie, przed rozpoczęciem leczenia, nasienia lub komórek jajowych i ich przechowywanie z zastosowaniem kriokonserwacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Casgevy nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Należy uwzględnić możliwość wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji i kondycjonowania mieloablacyjnego.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Casgevy oceniono w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby w jednej grupie (badaniu 111 i badaniu 121) oraz w jednym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (badaniu 131), w ramach których 97 nastolatków oraz dorosłych pacjentów z TDT lub SCD leczono z użyciem produktu leczniczego Casgevy.

Zastosowanie produktu leczniczego Casgevy było poprzedzone mobilizacją komórek we krwi obwodowej z użyciem czynnika stymulującego powstawanie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) i pleryksaforu u pacjentów z TDT oraz pleryksaforu w monoterapii u pacjentów z SCD, po której wykonywano aferezę oraz kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu.

Profil bezpieczeństwa był zasadniczo spójny z oczekiwanym w przypadku kondycjonowania mieloablacyjnego z użyciem busulfanu oraz przeszczepienia HSC po mobilizacji i aferezie.

Mediana (min., maks.) czasu trwania okresu obserwacji po podaniu produktu leczniczego Casgevy wyniosła 22,8 (2,1; 51,1) miesiąca u pacjentów z TDT (N = 54) oraz 17,5 (1,2; 46,2) miesiąca w przypadku pacjentów z SCD (N = 43).

Ciężkie działania niepożądane, których wystąpienie przypisano podaniu produktu leczniczego Casgevy, zaobserwowano u 2 (3,7%) pacjentów z TDT: u 1 (1,9%) pacjenta stwierdzono limfohistiocytozę hemofagocytarną, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół idiopatycznego zapalenia płuc oraz ból głowy; u 1 (1,9%) pacjenta zaobserwowano opóźnienie odbudowania populacji komórek oraz małopłytkowość. U żadnego pacjenta z SCD nie doszło do ciężkich działań niepożądanych, których wystąpienie przypisano podaniu produktu leczniczego Casgevy.

U 1 (1,9%) pacjenta z TDT doszło do zagrażającego życiu, ciężkiego działania niepożądanego w postaci krwotoku mózgowego, które zostało przypisane stosowaniu busulfanu w ramach kondycjonowania mieloablacyjnego.

Jeden (2,3%) pacjent z SCD zmarł z powodu zakażenia wirusem wywołującym COVID-19 i wystąpienia w związku z tym niewydolności oddechowej. To zdarzenie nie było związane z podaniem produktu leczniczego Casgevy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania jest definiowana następująco: bardzo często (≥1/10) i często (≥1/100 do <1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

W tabeli 1, 2, 3 oraz 4 wymieniono działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu odpowiednio mobilizacji/aferezy z użyciem G-CSF i pleryksaforu, mobilizacji/aferezy tylko przy użyciu pleryksaforem,, kondycjonowaniu mieloablacyjnemu z użyciem busulfanu oraz produktu leczniczego Casgevy, które wystąpiły u pacjentów z TDT i SCD w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Casgevy.

Tabela 1. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu mobilizacji/aferezy z użyciem G-CSF i pleryksaforu u pacjentów z TDT i SCD (N=59)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukocytoza, trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Nudności	Ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunka, hipoestezja jamy ustnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy [*]	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból, gorączka

[†] Termin „ból mięśniowo-szkieletowy" obejmował ból pleców, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból szyi, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, ból kończyn.

Tabela 2. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu mobilizacji/aferezy z użyciem pleryksaforu u pacjentów z SCD (N=58)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w przebiegu przełomu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperfosfatemia, hipomagnezemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ostry zespół klatki piersiowej
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Ból w jamie brzusznej [*], nudności, wymioty	Biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy [†]	Ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból, zmęczenie

[*] Termin „ból w jamie brzusznej" obejmował ból w nadbrzuszu.
[†] Termin „ból mięśniowo-szkieletowy" obejmował ból pleców, ból kości, ból szyi, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego oraz ból kończyny

Tabela 3. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego z użyciem busulfanu u pacjentów z TDT i SCD (N = 97)[*]

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie płuc, posocznica, posocznica wywołana bakteriami *Klebsiella*, kandydoza jamy ustnej, zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia[*†], leukopenia	Pancytopenia, retikulocytopenia, splenomegalia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia, hipokaliemia, hiperfosfatemia, hipomagnezemia, zatrzymanie płynów, hipofosfatemia	Hipoalbuminemia, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Krwotok mózgowy, wodogłowie, obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, neuralgia, zaburzenia odczuwania smaku
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, suchość oka
Zaburzenia serca		Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła	Niewydolność oddechowa, zespół idiopatycznego zapalenia płuc, hipoksja, duszność, kaszel

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błon śluzowych[‡], nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej [§], biegunka, zaparcie, zapalenie żołądka	Zapalenie jelita grubego, niestrawność, krwawienie z dziąseł, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawe wymioty, zapalenie przełyku, dysfagia, stan zapalny żołądka i jelit, hematochezja, owrzodzenie w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Naczyniowo-okluzyjna choroba wątroby, hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hepatomegalia, wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia pigmentacji [#], łuszczenie się skóry, łysienie, wybroczyny, suchość skóry, wysypka [**]	Świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy[††]	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne oddawanie moczu, krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Brak miesiączki, krwawienia śródcykliczne, ból sromu i pochwy, bóle menstruacyjne, zaburzenia miesiączkowania, przedwczesna menopauza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, zmęczenie	Ból
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Wzrost wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, wzrost stężenia białka C-reaktywnego, wzrost masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Opóźnienie odbudowania populacji komórek po przeszczepieniu, krwiak podskórny, otarcia skóry, rany na skórze

[*] Częstość występowania opiera się na najwyższej częstości występowania zaobserwowanej w badaniu 111 u pacjentów z TDT lub w badaniu 121 u pacjentów z SCD.
[†] Termin „limfopenia" obejmował obniżenie liczby limfocytów CD4 oraz obniżenie liczby limfocytów.
[‡]Termin „zapalenie błon śluzowych" obejmował stan zapalny odbytu, stan zapalny błon śluzowych, stan zapalny krtani oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
[§] Termin „ból w jamie brzusznej" obejmował dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, tkliwość w obrębie jamy brzusznej oraz dyskomfort w okolicy żołądka.
[#] Termin „zaburzenia pigmentacji" obejmował pigmentację paznokci, hiperpigmentację skóry oraz hipopigmentację skóry.
[**] Termin „wysypka" obejmował zapalenie skóry, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową oraz wysypkę grudkową.
[††] Termin „ból mięśniowo-szkieletowy" obejmował ból pleców, ból kości, ból w klatce piersiowej oraz ból kończyny.

Tabela 4. Działania niepożądane, których wystąpienie przypisano stosowaniu produktu leczniczego Casgevy u pacjentów z TDT i SCD (N = 97)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia †, ‡	Małopłytkowość †, neutropenia †, niedokrwistość †, leukopenia †
Zaburzenia układu immunologicznego		Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokalcemia †
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy †, parestezje
Zaburzenia serca		Częstoskurcz †
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół idiopatycznego zapalenia płuc†, krwawienie z nosa†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka †, §, wybroczyny †
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Dreszcze †, gorączka †
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Opóźnienie odbudowania populacji komórek po przeszczepieniu †, reakcje związane z infuzją #

* Częstość występowania opiera się na najwyższej częstości występowania zaobserwowanej w badaniu 111 u pacjentów z TDT lub w badaniu 121 u pacjentów z SCD.
† Co najmniej jedno zdarzenie przypisano również stosowaniu kondycjonowania mieloablacyjnego z użyciem busulfanu.
‡ Termin „limfopenia" obejmował obniżenie liczby limfocytów CD4 oraz obniżenie liczby limfocytów.
§ Termin „wysypka" obejmował zapalenie skóry.
# Termin „reakcje związane z wlewem" obejmował dreszcze, częstoskurcz zatokowy oraz częstoskurcz.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odbudowanie populacji płytek krwi

Odbudowanie populacji płytek krwi definiowano jako liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 20 \times 10^9$/l w 3 kolejnych pomiarach u pacjentów z TDT oraz liczbę płytek krwi na poziomie $\geq 50 \times 10^9$/l w 3 kolejnych pomiarach u pacjentów z SCD, wykonanych w 3 różnych dniach po infuzji produktu leczniczego Casgevy bez stosowania przetoczeń płytek krwi w okresie 7 dni. U wszystkich pacjentów osiągnięto odbudowanie populacji płytek krwi.

W badaniu 111 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi u pacjentów z TDT wyniosła 44 (20, 200) dni (n = 53), przy czym u jednego pozostałego pacjenta odbudowanie populacji płytek krwi nastąpiło po przeprowadzeniu analizy cząstkowej. Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 45 (20, 199) dni u młodzieży oraz 40 (24, 200) dni u dorosłych pacjentów. W przypadku pacjentów bez śledziony zaobserwowano krótszą medianę czasu do odbudowania populacji płytek krwi niż u pacjentów z zachowaną śledzioną. Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 34,5 (20, 78) dnia u pacjentów bez śledziony oraz 46 (27, 200) dni u pacjentów z zachowaną śledzioną.

W badaniu 121 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi u pacjentów z SCD wyniosła 35 (23, 126) dni (n = 43). Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji płytek krwi wyniosła 44,5 (23, 81) dnia u młodzieży oraz 32 (23, 126) dni u dorosłych pacjentów.

Nie zaobserwowano powiązania pomiędzy zdarzeniami w postaci krwawień a czasem do odbudowania populacji płytek krwi po leczeniu z użyciem produktu leczniczego Casgevy.

Odbudowanie populacji granulocytów obojętnochłonnych

Odbudowanie populacji granulocytów obojętnochłonnych definiowano jako bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) na poziomie ≥500 komórek/µl w 3 kolejnych pomiarach wykonanych w 3 różnych dniach po infuzji produktu leczniczego Casgevy bez stosowania niezmodyfikowanych komórek $CD34^+$ podawanych w leczeniu ratunkowym. U wszystkich pacjentów doszło do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych i u żadnego pacjenta nie zastosowano leczenia ratunkowego z użyciem komórek $CD34^+$.

W badaniu 111 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów z TDT wyniosła 29 (12, 56) dni (n = 54). Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych wyniosła 31 (19, 56) dni u młodzieży oraz 29 (12, 40) dni u dorosłych pacjentów.

W badaniu 121 mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów z SCD wyniosła 27 (15, 40) dni (n = 43). Mediana (min., maks.) czasu do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych wyniosła 28 (24, 40) dni u młodzieży oraz 26 (15, 38) dni u dorosłych pacjentów.

Nie zaobserwowano powiązania pomiędzy występowaniem zakażeń a czasem do odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Casgevy oceniono u 31 nastoletnich pacjentów z TDT lub SCD w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat. Mediana (min., maks.) wieku nastoletnich pacjentów z TDT wyniosła 14 (12, 17) lat, natomiast u pacjentów z SCD - 15 (12, 17) lat. Mediana (min., maks.) czasu trwania okresu obserwacji wyniosła 19,6 (2,1; 26,6) miesiąca u nastoletnich pacjentów z TDT oraz 14,7 (2,5; 18,7) miesiąca w przypadku nastoletnich pacjentów z SCD. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zasadniczo spójny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów. Czas do odbudowania populacji komórek był zbliżony u młodzieży i dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hematologiczne, inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX05

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Casgevy to terapia komórkowa zawierająca autologiczne komórki HSPC *ex vivo* $CD34^+$ zmodyfikowane genetycznie z wykorzystaniem technologii CRISPR/Cas9. Wysoce swoisty

naprowadzający RNA umożliwia uzyskanie z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9 precyzyjnego pęknięcia dwuniciowego DNA w miejscu wiązania czynnika transkrypcyjnego o kluczowym znaczeniu (GATA1) w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu *BCL11A*. W drodze tej modyfikacji dochodzi do nieodwracalnego zakłócenia wiązania czynnika transkrypcyjnego GATA1 i obniżenia ekspresji genu *BCL11A*. Zmniejszenie ekspresji genu *BCL11A* prowadzi do wzrostu ekspresji γ-globiny oraz wytwarzania hemoglobiny płodowej (HbF) w komórkach linii erytroidalnej, co stanowi odpowiedź na przyczynę leżącą u podstaw choroby — brak globiny w przypadku β-talasemii zależnej od przetoczeń (TDT) oraz nieprawidłową globinę w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (SCD). Oczekuje się, że w przypadku pacjentów z TDT wytwarzanie γ-globiny spowoduje skorygowanie zaburzenia równowagi pomiędzy α-globiną a globinami innymi niż α-globina, a przez to doprowadzi do ograniczenia nieefektywnej erytropoezy i hemolizy oraz wzrostu stężenia hemoglobiny całkowitej. Oczekuje się, że w przypadku pacjentów z ciężką postacią SCD ekspresja HbF doprowadzi do obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia HbS, zapobiegając powstawaniu sierpowatych krwinek czerwonych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Casgevy oceniono u młodzieży i dorosłych pacjentów z β-talasemią zależną od przetoczeń (TDT) lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w dwóch badaniach prowadzonych metodą otwartej próby w jednej grupie (badaniu 111 i badaniu 121) oraz w jednym długoterminowym badaniu obserwacyjnym (badaniu 131).

β-talasemia zależna od przetoczeń

Badanie 111 to trwające wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Casgevy u osób dorosłych oraz młodzieży z β-talasemią zależną od przetoczeń. Po ukończeniu trwającej 24 miesiące obserwacji w badaniu 111 pacjentów zaproszono do udziału w badaniu 131, trwającym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w ujęciu długoterminowym.

Pacjenci kwalifikowali się do udziału, jeśli w przeszłości wymagali przetoczenia co najmniej 100 ml/kg mc./rok lub 10 jednostek krwinek czerwonych na rok w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania. Wymagane było również, aby wynik oceny stopnia sprawności pacjentów w skali Lansky'ego lub Karnofsky'ego wynosił ≥80%.

Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu, jeśli w ich przypadku dostępny był spokrewniony dawca HSC, dopasowany pod względem HLA. Z udziału w badaniu wykluczano również pacjentów ze znacznie podwyższonym stężeniem żelaza w sercu (tj. pacjentów z czasem T2* w mapowaniu serca metodą magnetycznego rezonansu jądrowego [MRI] nieprzekraczającym 10 ms) lub z zaawansowaną chorobą wątroby. U wszystkich pacjentów wykonano badanie MRI wątroby. W przypadku pacjentów, u których wyniki badania MRI wskazywały na zawartość żelaza w wątrobie na poziomie ≥15 mg/g, wykonywano biopsję wątroby w celu przeprowadzenia dalszej oceny. Z udziału wykluczano pacjentów, u których w biopsji wątroby wykazano włóknienie typu przęsłowego lub marskość wątroby.

Spośród 59 pacjentów, u których rozpoczęto mobilizację w ramach badania 111, 3 pacjentów (5,1%) przerwało leczenie przed infuzją produktu leczniczego Casgevy – wszyscy z powodu wycofania zgody.

W tabeli 5 przedstawiono najważniejsze dane demograficzne oraz charakterystykę w punkcie początkowym badania w przypadku (1) wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania 111, oraz (2) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 111.

Tabela 5. Dane demograficzne i charakterystyka uczestników w punkcie początkowym badania 111

Dane demograficzne i charakterystyka choroby	Casgevy Pacjenci włączeni do badania (N = 59)[§]	Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję[†] (N = 54)
Wiek (w latach), n (%)		
Osoby dorosłe (≥18 i ≤35 lat)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Młodzież (≥12 i ≤18 lat)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Pacjenci w każdym wieku (≥12 i ≤35 lat)		
Mediana (min., maks.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Płeć, n (%)		
Żeńska	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Męska	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Rasa, n (%)		
Rasa żółta	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Rasa biała	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Pochodzenie mieszane rasowo	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Inna	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Brak informacji	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotyp, n (%)		
Typu β^0/β^0-[‡]	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Inny niż typu β^0/β^0-	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Objętość przetoczeń RBC w skali roku w punkcie początkowym (ml/kg mc.)		
Mediana (min., maks.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Liczba przetoczeń RBC w skali roku w punkcie początkowym		
Mediana (min., maks.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Zachowana śledziona, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Stężenie żelaza w wątrobie w punkcie początkowym (mg/g)		
Mediana (min., maks.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Czas T2* w mapowaniu zawartości żelaza w sercu w punkcie początkowym (ms)		
Mediana (min., maks.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Stężenie ferrytyny w surowicy w punkcie początkowym (pmol/l)		
Mediana (min., maks.)	3100,9 (584,2; 10837,3)	3115,5 (584,2; 10 837,3)

[§] N oznacza całkowitą liczbę włączonych do badania pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę.

[†] Analiza cząstkowa przeprowadzona w punkcie odcięcia danych w kwietniu 2023 roku z udziałem 54 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Casgevy, a 2 pacjentów oczekuje na infuzję produktu leczniczego Casgevy.

[‡] Brak wytwarzania endogennej β-globiny lub jej produkcja na niskim poziomie (β^0/β^0, β^0/IVS-I-110 oraz IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilizacja i afereza

W celu utrzymania stężenia hemoglobiny całkowitej na poziomie ≥11 g/dl u pacjentów wykonano przetoczenia RBC przed mobilizacją i aferezą oraz kontynuowano przetoczenia do momentu rozpoczęcia kondycjonowania mieloablacyjnego.

W celu mobilizacji komórek na potrzeby aferezy pacjentom w badaniu 111 podawano czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów (G-CSF). Pacjenci z zachowaną śledzioną otrzymywali zaplanowaną dawkę G-CSF na poziomie 5 mcg/kg mc. co około 12 godzin w infuzji dożylnej lub we wstrzyknięciu podskórnym przez 5–6 dni. U pacjentów po splenektomii stosowano zaplanowaną dawkę G-CSF na poziomie 5 mcg/kg mc. podawaną raz na dobę przez 5–6 dni.

Częstotliwość podawania zwiększano do podawania co 12 godzin u pacjentów po splenektomii, jeśli nie zaobserwowano wzrostu liczby białych krwinek (ang. *white blood cell*, WBC) lub komórek $CD34^+$ we krwi obwodowej. Po 4 dniach podawania G-CSF u wszystkich pacjentów zastosowano pleryksafor w zaplanowanej dawce na poziomie 0,24 mg/kg mc., podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego na około 4–6 godzin przed każdą planowaną procedurą aferezy. Aferezę wykonywano w ciągu maksymalnie 3 kolejnych dni w celu uzyskania docelowej populacji komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego oraz zapewnienia niezmodyfikowanych komórek $CD34^+$ do stosowania w leczeniu ratunkowym. Średnia liczba (SD) oraz mediana (min., maks.) liczby cykli mobilizacji i aferezy wymaganych do wytworzenia produktu leczniczego Casgevy i zgromadzenia komórek $CD34^+$ stosowanych w leczeniu ratunkowym wyniosły odpowiednio 1,3 (0,7) i 1 (1; 4).

Leczenie wstępne (kondycjonowanie)
U wszystkich pacjentów zastosowano pełne kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu przed podaniem produktu leczniczego Casgevy. Busulfan podawano przez 4 kolejne dni dożylnie za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego w zaplanowanej dawce początkowej wynoszącej 3,2 mg/kg mc./dobę raz na dobę lub 0,8 mg/kg mc. co 6 godzin. Stężenia busulfanu w osoczu mierzono w drodze seryjnego pobierania próbek krwi i dostosowywano jego dawkę w celu utrzymania ekspozycji w zakresie docelowym. W przypadku dawkowania raz na dobę skumulowana docelowa ekspozycja na busulfan w okresie czterech dni wynosiła 82 mg*h/l (zakres: 74–90 mg*h/l), co odpowiada wartości $AUC_{0\text{-}24h}$ na poziomie 5000 µM*min (zakres: 4500–5500 µM*min). W przypadku dawkowania co 6 godzin skumulowana docelowa ekspozycja na busulfan w okresie czterech dni wynosiła 74 mg*h/l (zakres: 59–89 mg*h/l), co odpowiada wartości $AUC_{0\text{-}6h}$ na poziomie 1125 µM*min (zakres: 900–1350 µM*min).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem kondycjonowania z użyciem busulfanu zastosowano profilaktykę napadów drgawkowych z użyciem leków innych niż fenytoina. Fenytoina nie była stosowana w ramach profilaktyki napadów drgawkowych ze względu na indukowanie przez nią aktywności cytochromu P-450 i wynikające z tego zwiększenie eliminacji busulfanu.

Zastosowano profilaktykę w kierunku leczenia choroby zatorowej żył (VOD)/zespołu niedrożności zatokowej wątroby zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej placówce.

Podanie produktu leczniczego Casgevy
Pacjenci otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji dożylnej w dawce, której mediana (min., maks.) wyniosła 8,0 (3,0; 19,7) × 10^6 komórek $CD34^+$/kg mc. Wszystkim pacjentom podano lek przeciwhistaminowy oraz przeciwgorączkowy przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Casgevy.

Po podaniu produktu leczniczego Casgevy
Nie zalecano stosowania G-CSF przez pierwszych 21 dni po infuzji produktu leczniczego Casgevy. Ponieważ produkt leczniczy Casgevy to terapia autologiczna, nie było wymagane stosowanie leków immunosupresyjnych po początkowym kondycjonowaniu mieloablacyjnym.

Wyniki dotyczące skuteczności - β-talasemia
Przeprowadzono analizę cząstkową (ang. *interim analysis*, IA), w ramach której 42 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy, kwalifikowało się do pierwszorzędowej analizy skuteczności. Grupę pacjentów do pierwszorzędowej analizy skuteczności (ang. *primary efficacy set*, PES) stanowili wszyscy pacjenci, którzy byli poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. W momencie przeprowadzenia analizy cząstkowej do badania włączonych było 59 pacjentów, a produkt leczniczy Casgevy otrzymało 54 pacjentów. Mediana (min., maks.) całkowitego czasu trwania obserwacji wyniosła 22,8 (2,1; 51,1) miesiąca od momentu podania produktu leczniczego Casgevy w infuzji.

Skuteczność produktu leczniczego Casgevy określono na podstawie oceny pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z co najmniej 16 miesięcy okresu obserwacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących uniezależnienie od przetoczeń krwi w okresie 12 kolejnych miesięcy (TI12), co definiowano jako utrzymanie ważonego średniego

stężenia hemoglobiny na poziomie ≥9 g/dl bez przetoczeń RBC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie w trakcie pierwszych 24 miesięcy po wykonaniu infuzji produktu leczniczego Casgevy w badaniu 111 i oceniano od upłynięcia 60 dni od ostatniego przetoczenia RBC w celu zapewnienia wsparcia po przeszczepie lub kontrolowania TDT.

Dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 6 i tabeli 7. Tabela 6 przedstawia pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku (1) wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania 111 oraz (2) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 111. Tabela 7 przedstawia drugorzędowe punkty końcowe w przypadku pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 111.

Tabela 6. Pierwszorzędowy wynik skuteczności w przypadku pacjentów z TDT

Pierwszorzędowy punkt końcowy	**Casgevy Pacjenci włączeni do badania[*] (N = 45)[†]**	**Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję[*] (N = 42)[‡]**
Odsetek pacjentów uzyskujących TI12[§]		
n (%)	39 (86,7%)	39 (92,9%)
(95% CI)	(73,2%; 94,9%)	(80,5%; 98,5%)

[*] Analizę cząstkową przeprowadzono w punkcie odcięcia danych, w kwietniu 2023 roku.
[†] N oznacza całkowitą liczbę włączonych do badania pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę i nie uwzględnia pacjentów, którzy w czasie przeprowadzenia analizy oczekiwali na otrzymanie produktu leczniczego Casgevy oraz pacjentów, którzy nie kwalifikowali się jeszcze do pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności.
[‡] N oznacza całkowitą liczbę pacjentów w grupie do pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES), będącej podzbiorem grupy do pełnej analizy (ang. *full analysis set*, FAS). PES definiowano jako wszystkich uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji i byli następnie poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy. W tej grupie uwzględniono również pacjentów, w przypadku których okres obserwacji był krótszy niż 16 miesięcy z powodu zgonu lub przerwania udziału w badaniu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Casgevy lub u których stale wykonywano przetoczenia RBC przez ponad 12 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy.
[§] TI12 definiuje się jako utrzymanie średniego ważonego stężenia hemoglobiny na poziomie ≥9 g/dl bez wykonywania przetoczeń RBC przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy w dowolnym momencie po podaniu w infuzji produktu leczniczego Casgevy. Ocena TI12 rozpoczyna się po 60 dniach od ostatniego przetoczenia RBC mającego na celu zapewnienie wsparcia po przeszczepieniu lub kontroli TDT.

Tabela 7. Drugorzędowe wyniki skuteczności w przypadku pacjentów z TDT

Drugorzędowe punkty końcowe	**Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję[*] (N = 42)[†]**
Czas trwania uniezależnienia od przetoczeń krwi w przypadku pacjentów, którzy uzyskali TI12 (miesiące)	
n	39
Mediana (min., maks.)	22,3 (13,5; 48,1)
Stężenie hemoglobiny całkowitej (g/dl)	
w miesiącu 6.	
n	42
Wartość średnia (SD)	12,1 (2,0)
w miesiącu 24.	
n	23
Wartość średnia (SD)	12,9 (2,4)
Stężenie HbF (g/dl)	
w miesiącu 6.	
n	42
Wartość średnia (SD)	10,8 (2,8)
w miesiącu 24.	
n	23
Wartość średnia (SD)	11,5 (2,7)

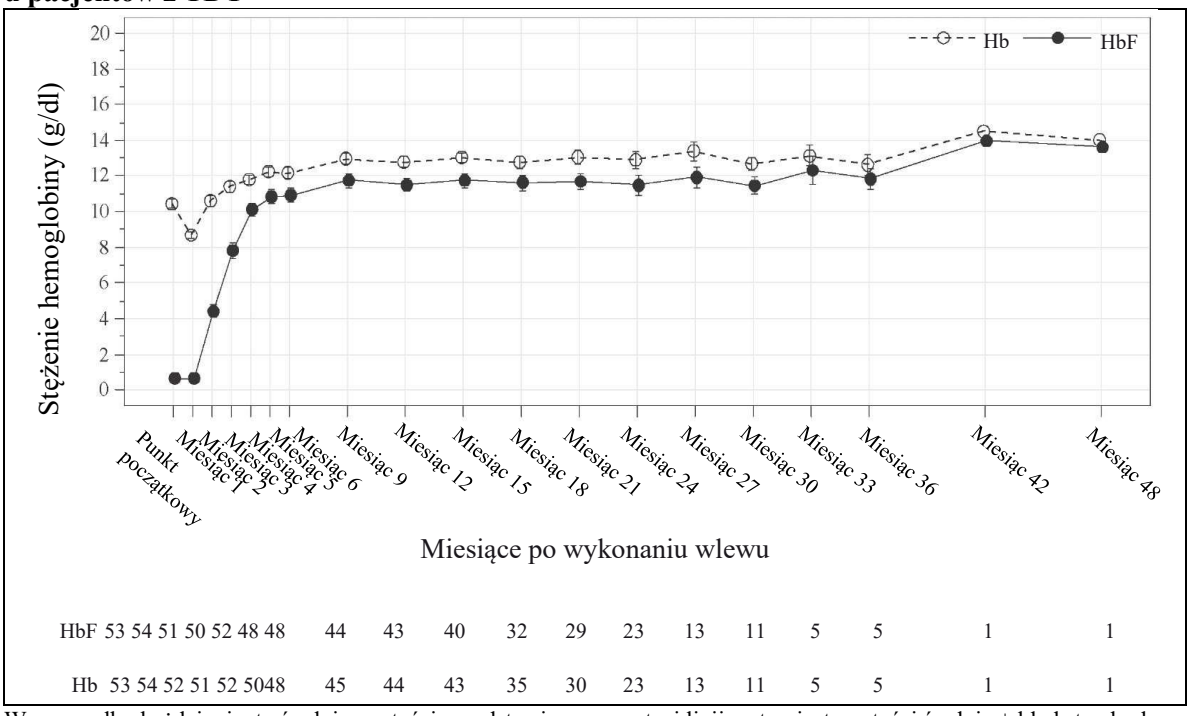
[*] Analizę cząstkową przeprowadzono w punkcie odcięcia danych, w kwietniu 2023 roku.

† N oznacza całkowitą liczbę pacjentów w grupie do pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES), będącej podzbiorem grupy do pełnej analizy (FAS). PES definiowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji i byli następnie poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy. W tej grupie uwzględniono również uczestników, w przypadku których okres obserwacji był krótszy niż 16 miesięcy z powodu zgonu lub przerwania udziału w badaniu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Casgevy lub u których stale wykonywano przetoczenia RBC przez ponad 12 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy.
SD: odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*).

Wszyscy pacjenci, którzy uzyskali TI12, utrzymali uniezależnienie od przetoczeń przy medianie (min., maks.) czasu trwania uniezależnienia od przetoczeń wynoszącej 22,3 (13,5; 48,1) miesiąca i średnich ważonych stężeniach hemoglobiny całkowitej mieszczących się w zakresie wartości prawidłowych (wartość średnia [SD]: 13,2 [1,4] g/dl). Mediana (min., maks.) czasu do ostatniego przetoczenia RBC w przypadku pacjentów, którzy uzyskali TI12, wyniosła 28 (11, 91) dni po podaniu w infuzji produktu leczniczego Casgevy. Trzech pacjentów nie uzyskało TI12. W przypadku tych pacjentów z czasem doszło do zmniejszenia częstości wykonywania przetoczeń RBC, a następnie – między 12,2 a 21,6 miesiącem po infuzji produktu leczniczego Casgevy – przetoczeń zaniechano. Taki schemat był zgodny z ogólnie wolniejszą regeneracją układu krwiotwórczego.

Zmiany stężenia hemoglobiny całkowitej (g/dl) oraz HbF (g/dl) w miarę upływu czasu przedstawiono na rycinie 1 w przypadku wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w ramach leczenia β-talasemii.

Rycina 1. Zmiana w czasie średnich stężeń hemoglobiny całkowitej (g/dl) i HbF (g/dl) u pacjentów z TDT



W przypadku każdej wizyty średnie wartości przedstawiono w postaci linii, natomiast wartości średnie + błąd standardowy (ang. *Standard Error*, SE) oraz średnie wartości SE przedstawiono w postaci słupków. Pod ryciną wskazano liczbę pacjentów, w przypadku których dostępne były wartości podczas danej wizyty.

Wzrost średniego (SD) stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF zaobserwowano już w miesiącu 3. po podaniu produktu leczniczego Casgevy w infuzji, a stężenia nadal rosły odpowiednio do poziomu 12,2 (2,0) g/dl i 10,9 (2,7) g/dl w miesiącu 6. Po miesiącu 6. stężenia hemoglobiny całkowitej oraz HbF zostały utrzymane, a HbF stanowiła ≥88% hemoglobiny całkowitej.

Wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli TI12 w badaniu 111 (n=39), mieli prawidłowe (28/39 pacjentów, 71,8%) lub zbliżone do prawidłowego (11/39 pacjentów, 28,2%) średnie ważone stężenia hemoglobiny całkowitej. Spośród pacjentów z wartością średnią ważoną stężenia hemoglobiny całkowitej zbliżoną do prawidłowej było szczęścioro płci męskiej oraz pięcioro płci żeńskiej, a średnia

ważona stężenia hemoglobiny całkowitej mieściła się w zakresie odpowiednio od <0,1 do 0,7 g/dl oraz od <0,4 do 1,4 g/dl progu referencyjnego WHO zależnego od wieku i płci.

W analizach podgrup oceniających wpływ wieku, płci, rasy lub genotypu na punkty końcowe związane z przetoczeniami krwi oraz parametry hematologiczne nie stwierdzono różnic w związku z tymi czynnikami.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

Badanie 121 to trwające wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie, mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Casgevy u osób dorosłych oraz młodzieży z ciężką postacią niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Po ukończeniu trwającej 24 miesiące obserwacji w badaniu 121 pacjentów zaproszono do udziału w badaniu 131, trwającym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w ujęciu długoterminowym.

Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu, jeśli w wywiadzie stwierdzono u nich co najmniej 2 epizody przełomu naczyniowo-okluzyjnego (VOC) o ciężkim nasileniu na rok w okresie 2 lat poprzedzających badania przesiewowe, definiowanego w następujący sposób:

- ostry epizod bólowy, wymagający wizyty w placówce medycznej lub podania leków przeciwbólowych (opioidów lub podawanych dożylnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ]) bądź przetoczenia RBC;
- ostry zespół piersiowy;
- priapizm utrzymujący się przez ponad 2 godziny i wymagający wizyty w placówce medycznej;
- sekwestracja śledziony.

Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci z genotypami $Hb^{S/S}$, $Hb^{S/\beta 0}$ i $Hb^{S/\beta +}$. Wymagane było również, aby wynik oceny stopnia sprawności pacjentów w skali Lansky'ego lub Karnofsky'ego wynosił ≥80%.

Pacjentów wykluczano z udziału w badaniu, jeśli w ich przypadku dostępny był spokrewniony dawca HSC, dopasowany pod względem HLA. Pacjenci byli wykluczani z udziału w badaniu, jeśli występowała u nich zaawansowana choroba wątroby, nieleczona choroba Moyamoya w wywiadzie lub występująca obecnie choroba Moyamoya, która w opinii badacza wiązałaby się z ryzykiem krwawienia u pacjenta. W przypadku pacjentów w wieku 12–16 lat konieczne było uzyskanie prawidłowego wyniku przezczaszkowego badania dopplerowskiego (ang. *transcranial doppler*, TCD), a pacjenci w wieku 12–18 lat byli wykluczani z udziału, jeśli w wywiadzie stwierdzono u nich nieprawidłowości w TCD w tętnicy środkowej mózgu oraz tętnicy szyjnej wewnętrznej.

11 pacjentów (19,0%) przerwało leczenie po rozpoczęciu mobilizacji i aferezy przed podaniem produktu leczniczego Casgevy spośród 58 pacjentów, którzy rozpoczęli mobilizację w badaniu 121. Sześciu pacjentów (10,3%) nie przyjęło minimalnej dawki. Pięciu pacjentów (8,6%) przerwało udział w badaniu z powodu nieprzestrzegania zaleceń, wycofania zgody lub niespełniania wymogów włączenia.

W tabeli 8 poniżej przedstawiono najważniejsze dane demograficzne oraz charakterystykę w punkcie początkowym badania w przypadku (1) wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania 121, oraz (2) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 121.

Tabela 8. Dane demograficzne i charakterystyka uczestników w punkcie początkowym badania 121

Dane demograficzne i charakterystyka choroby	Casgevy Pacjenci włączeni do badania (N = 63)*	Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję (N = 43)†
Wiek (lata), n (%)		
Osoby dorosłe (≥18 i ≤35 lat)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Młodzież (≥12 i ≤18 lat)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Pacjenci w każdym wieku (≥12 i ≤35 lat)		
Mediana (min., maks.)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Płeć, n (%)		
Męska	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Żeńska	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Rasa, n (%)		
Rasa czarna lub Amerykanie afrykańskiego pochodzenia	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Rasa biała	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Inna	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotyp, n (%)‡		
β^S/β^S	58 (92,1%)	39 (90,7%)
β^S/β^0	3 (4,8%)	3 (7,0%)
β^S/β^+	2 (3,2%)	1 (2,3%)
Liczba przypadków VOC o ciężkim nasileniu w skali roku w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do udziału w badaniu (liczba zdarzeń na rok)		
Mediana (min., maks.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Liczba przypadków hospitalizacji z powodu VOC o ciężkim nasileniu w skali roku w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania (liczba zdarzeń na rok)		
Mediana (min., maks.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Czas trwania hospitalizacji z powodu VOC o ciężkim nasileniu w skali roku w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania (liczba dni na rok)		
Mediana (min., maks.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Liczba przetoczonych jednostek RBC w związku z SCD w skali roku w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania (liczba jednostek na rok)		
Mediana (min., maks.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N oznacza całkowitą liczbę włączonych do badania pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę.

† Analiza cząstkowa przeprowadzona w punkcie odcięcia danych w kwietniu 2023 roku z udziałem 43 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Casgevy, a 4 pacjentów oczekuje na infuzję produktu leczniczego Casgevy.

‡ Brak dostępnych danych w przypadku pacjentów z innymi genotypami.

Mobilizacja i afereza

U pacjentów wykonywano wymianę krwinek czerwonych lub zwykłe przetoczenia krwi przez co najmniej 8 tygodni przed planowanym rozpoczęciem mobilizacji i kontynuowano przetoczenia lub wymianę krwinek czerwonych do momentu rozpoczęcia kondycjonowania mieloablacyjnego. Stężenia HbS były utrzymywane na poziomie <30% stężenia hemoglobiny całkowitej, natomiast stężenie hemoglobiny całkowitej — na poziomie ≤11 g/dl.

W celu mobilizacji komórek macierzystych na potrzeby aferezy pacjenci w badaniu 121 otrzymywali pleryksafor w zaplanowanej dawce wynoszącej 0,24 mg/kg mc. w drodze wstrzyknięcia podskórnego wykonywanego na około 2–3 godziny przed planowaną aferezą. Aferezę wykonywano w ciągu maksymalnie 3 kolejnych dni w celu uzyskania docelowej populacji komórek na potrzeby wytwarzania produktu leczniczego oraz zapewnienia niezmodyfikowanych komórek $CD34^+$ do stosowania w leczeniu ratunkowym. Mediana (min., maks.) i średnia liczba (SD) cykli mobilizacji i aferezy wymaganych do wytworzenia produktu leczniczego Casgevy i zgromadzenia komórek $CD34^+$ stosowanych w leczeniu ratunkowym wyniosły odpowiednio 2 (1; 6) i 2,21 (1,30).

Leczenie wstępne (kondycjonowanie)
U wszystkich pacjentów zastosowano pełne kondycjonowanie mieloablacyjne z użyciem busulfanu przed podaniem produktu leczniczego Casgevy. Busulfan podawano przez 4 kolejne dni dożylnie za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego w zaplanowanej dawce początkowej wynoszącej 3,2 mg/kg mc./dobę raz na dobę lub 0,8 mg/kg mc. co 6 godzin. Stężenia busulfanu w osoczu mierzono w drodze seryjnego pobierania próbek krwi i dostosowywano jego dawkę w celu utrzymania ekspozycji w zakresie docelowym. W przypadku dawkowania raz na dobę skumulowana docelowa ekspozycja na busulfan w okresie czterech dni wynosiła 82 mg*h/l (zakres: 74–90 mg*h/l), co odpowiada wartości $AUC_{0\text{-}24h}$ na poziomie 5000 µM*min (zakres: 4500–5500 µM*min). W przypadku dawkowania co 6 godzin skumulowana docelowa ekspozycja na busulfan w okresie czterech dni wynosiła 74 mg*h/l (zakres: 59–89 mg*h/l), co odpowiada wartości $AUC_{0\text{-}6h}$ na poziomie 1125 µM*min (zakres: 900–1350 µM*min).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem kondycjonowania z użyciem busulfanu zastosowano profilaktykę napadów drgawkowych z użyciem leków innych niż fenytoina. Fenytoina nie była stosowana w ramach profilaktyki napadów drgawkowych ze względu na indukowanie przez nią aktywności cytochromu P-450 i wynikające z tego zwiększenie eliminacji busulfanu.

Zastosowano profilaktykę w kierunku leczenia choroby zatorowej żył (VOD)/zespołu niedrożności zatokowej wątroby zgodnie z wytycznymi regionalnymi oraz obowiązującymi w danej placówce.

Podanie produktu leczniczego Casgevy
Pacjenci otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji dożylnej w dawce, której mediana (min., maks.) wyniosła 4,0 (2,9; 14,4) × 10^6 komórek $CD34^+$/kg mc. Wszystkim pacjentom podano lek przeciwhistaminowy oraz przeciwgorączkowy przed infuzją produktu leczniczego Casgevy.

Po podaniu produktu leczniczego Casgevy
Nie zalecano stosowania G-CSF przez pierwszych 21 dni po infuzji produktu leczniczego Casgevy. Ponieważ produkt leczniczy Casgevy to terapia autologiczna, nie było wymagane stosowanie leków immunosupresyjnych po początkowym kondycjonowaniu mieloablacyjnym.

Wyniki dotyczące skuteczności — niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Przeprowadzono analizę cząstkową, w ramach której 29 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy, kwalifikowało się do pierwszorzędowej analizy skuteczności. Grupę pacjentów do pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES) stanowili wszyscy pacjenci, którzy byli poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. W momencie przeprowadzenia analizy cząstkowej do badania włączonych było 63 pacjentów, a produkt leczniczy Casgevy otrzymało 43 pacjentów. Mediana (min., maks.) całkowitego czasu trwania obserwacji wyniosła 17,5 (1,2; 46,2) miesiąca od momentu infuzji produktu leczniczego Casgevy.

Skuteczność produktu leczniczego Casgevy określono na podstawie oceny pacjentów, w przypadku których dostępne były dane z co najmniej 16 miesięcy okresu obserwacji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których nie wystąpił żaden epizod VOC o ciężkim nasileniu przez co najmniej 12 miesięcy w dowolnym momencie w okresie 24 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy w badaniu 121 (VF12, pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności). Na potrzeby tego punktu końcowego VOC o ciężkim nasileniu definiowano jako (a) ostry epizod bólowy, wymagający wizyty w placówce medycznej lub podania leków przeciwbólowych (opioidów lub podawanych dożylnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych

[NLPZ]) bądź przetoczenia RBC, (b) ostry zespół piersiowy, (c) priapizm utrzymujący się przez ponad 2 godziny i wymagający wizyty w placówce medycznej lub (d) sekwestrację śledziony. Oceniono również odsetek pacjentów, którzy nie wymagali hospitalizacji z powodu VOC o ciężkim nasileniu przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy (HF12, najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy). Ocena VF12 i HF12 rozpoczęła się po 60 dniach od ostatniego przetoczenia RBC mającego na celu zapewnienie wsparcia po przeszczepieniu lub kontroli SCD.

Dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 9 i tabeli 10. Tabela 9 przedstawia pierwszorzędowy punkt końcowy w przypadku (1) wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania 121, oraz (2) wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 121. Tabela 10 przedstawia drugorzędowe punkty końcowe w przypadku wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji w ramach badania 121.

Tabela 9. Pierwszorzędowy wynik skuteczności w przypadku pacjentów z SCD

Pierwszorzędowy punkt końcowy	**Casgevy Pacjenci włączeni do badania[*] (N = 46)[†]**	**Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję[*] (N = 29)[‡]**
Odsetek pacjentów uzyskujących VF12 (%)[§] n (%) (95% CI)	 28 (60,9%) (45,4%; 74,9%)	 28 (96,6%) (82,2%; 99,9%)

[*] Analizę cząstkową przeprowadzono w punkcie odcięcia danych, w kwietniu 2023 roku.
[†] N oznacza całkowitą liczbę włączonych do badania pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę i nie uwzględnia pacjentów, którzy w czasie przeprowadzenia analizy cząstkowej oczekiwali na otrzymanie produktu leczniczego Casgevy, oraz pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy, ale nie kwalifikowali się jeszcze do pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności.
[‡] N oznacza całkowitą liczbę pacjentów w grupie do pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES), będącej podzbiorem grupy do pełnej analizy (FAS). PES definiowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji i byli następnie poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy. W tej grupie uwzględniono również uczestników, w przypadku których okres obserwacji był krótszy niż 16 miesięcy z powodu zgonu lub przerwania udziału w badaniu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Casgevy lub u których stale wykonywano przetoczenia RBC przez ponad 12 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy.
[§] VF12 definiuje się jako niewystąpienie VOC o ciężkim nasileniu przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. Ocena VF12 rozpoczyna się po 60 dniach od ostatniego przetoczenia RBC mającego na celu zapewnienie wsparcia po przeszczepieniu lub kontroli SCD.

Tabela 10: Drugorzędowe wyniki skuteczności w przypadku pacjentów z SCD

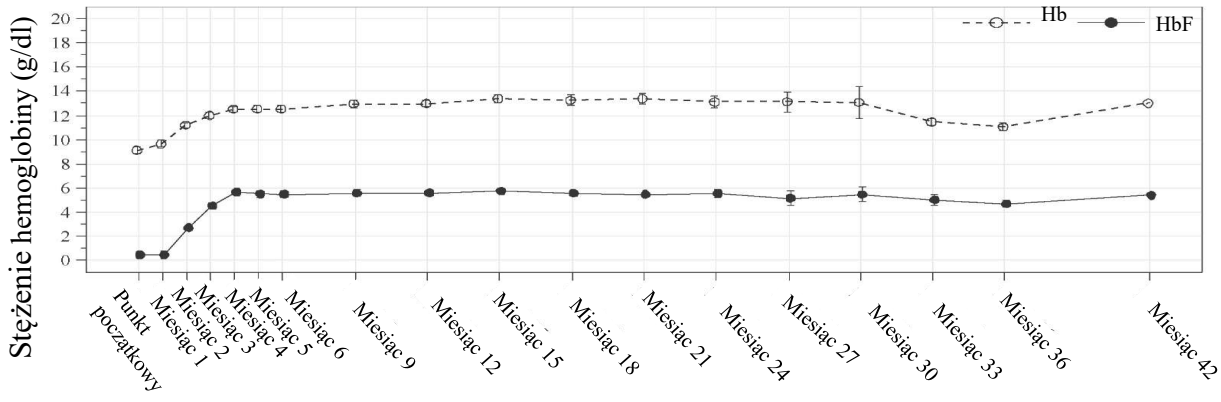
Drugorzędowe punkty końcowe	**Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję[*] (N = 29)[†]**
Odsetek pacjentów, u których nie doszło do hospitalizacji z powodu VOC o ciężkim nasileniu przez co najmniej 12 miesięcy (HF12) (%)[‡] n (%) (95% CI)	 29 (100%) (88,1%; 100,0%)
Czas trwania okresu uwolnienia od VOC o ciężkim nasileniu u pacjentów, którzy uzyskali VF12 (miesiące) N Mediana (min., maks.)	 28 20,5 (13,5; 43,6)
Odsetek pacjentów ze stężeniem HbF na poziomie ≥20% w momencie przeprowadzenia analizy utrzymanym przez co najmniej 3, 6 i 12 miesięcy (%) N % (95% CI)	 29 100% (88,1%, 100,0%)

Drugorzędowe punkty końcowe	Casgevy Pacjenci, którzy otrzymali infuzję* (N = 29)†
Stężenie hemoglobiny całkowitej (g/dl)	
w miesiącu 6.	
N	27
Wartość średnia (SD)	12,7 (1,7)
w miesiącu 24.	
N	15
Wartość średnia (SD)	13,1 (1,9)
Odsetek HbF w stężeniu hemoglobiny całkowitej (%)	
w miesiącu 6.	
N	27
Wartość średnia (SD)	43,1 (6,0)
w miesiącu 24.	
N	15
Wartość średnia (SD)	42,2 (5,5)

* Analizę cząstkową przeprowadzono w punkcie odcięcia danych, w kwietniu 2023 roku.
† N oznacza całkowitą liczbę pacjentów w grupie do pierwszorzędowej analizy skuteczności (PES), będącej podzbiorem grupy do pełnej analizy (FAS). PES definiowano jako wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w infuzji i byli następnie poddawani obserwacji przez co najmniej 16 miesięcy. W tej grupie uwzględniono również uczestników, w przypadku których okres obserwacji był krótszy niż 16 miesięcy z powodu zgonu lub przerwania udziału w badaniu w związku ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym Casgevy lub u których stale wykonywano przetoczenia RBC przez ponad 12 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy.
‡ HF12 definiuje się jako niewystąpienie hospitalizacji związanych z VOC o ciężkim nasileniu w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji produktu leczniczego Casgevy. Ocena HF12 rozpoczyna się po 60 dniach od ostatniego przetoczenia RBC mającego na celu zapewnienie wsparcia po przeszczepieniu lub kontroli SCD.

Zmiany stężenia hemoglobiny całkowitej (g/dl) oraz HbF (g/dl) w czasie przedstawiono na rycinie 2 w przypadku wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Casgevy w ramach leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Rycina 2. Zmiana w czasie średnich stężeń hemoglobiny całkowitej (g/dl) i HbF (g/dl) u pacjentów z SCD



W przypadku każdej wizyty średnie wartości przedstawiono w postaci linii, natomiast wartości średnie + SE oraz średnie wartości SE przedstawiono w postaci słupków. Pod ryciną wskazano liczbę pacjentów, w przypadku których dostępne były wartości podczas danej wizyty.

Wzrost średniego (SD) stężenia hemoglobiny całkowitej zaobserwowano już w miesiącu 3. po infuzji produktu leczniczego Casgevy, a stężenie nadal rosło do poziomu 12,5 (1,8) g/dl w miesiącu 6. i zostało utrzymane w późniejszym czasie.

Średni (SD) udział HbF w stężeniu hemoglobiny całkowitej wyniósł 43,2% (76%) w miesiącu 6. i został utrzymany w późniejszym czasie.

Zgodnie ze wzrostem stężenia HbF u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy, średni (SD) odsetek erytrocytów w krwiobiegu wykazujących ekspresję HbF (komórek F) w miesiącu 3. wyniósł 70,4% (14,0%), nadal rósł w miarę upływu czasu do poziomu 93,9% (12,6%) w miesiącu 6. i pozostał stabilny w późniejszym czasie, co wskazuje na trwałą ekspresję HbF w przypadku wszystkich komórek.

W analizach podgrup oceniających wpływ wieku, płci, rasy lub genotypu na punkty końcowe związane z VOC oraz parametry hematologiczne nie stwierdzono różnic w związku z tymi czynnikami.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Casgevy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu β-talasemii i niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Casgevy to produkt leczniczy terapii autologicznej zawierający komórki $CD34^+$, które zostały zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9. Charakter produktu Casgevy sprawia, że konwencjonalne badania farmakokinetyki, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie mają w jego przypadku zastosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt leczniczy Casgevy to produkt komórkowy zawierający komórki $CD34^+$ zmodyfikowane genetycznie z zastosowaniem technologii CRISPR/Cas9, w związku z tym nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących mutagenności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na płodność, rozrodczość i rozwój.

Właściwości toksykologiczne oceniono u myszy NSG z niedoborem odporności poddanych napromienianiu z użyciem dawki subletalnej, które otrzymały $3{,}33 \times 10^7$ zmodyfikowanych genetycznie komórek $CD34^+$ na kilogram masy ciała. Nie stwierdzono żadnych dowodów wskazujących na toksyczny wpływ na narządy docelowe ani na rakotwórczość w 20-tygodniowym badaniu.

Na etapie rozwoju przedklinicznego oceniano potencjał do edycji w miejscach innych niż zaplanowane do edycji (ang. *off target)* w ponad 5000 miejscach, w tym w miejscach wyznaczonych na podstawie wariacji genetycznych. Nie zaobserwowano edycji typu *off target* w edytowanych komórkach $CD34^+$ pochodzących od zdrowych dawców i pacjentów. W nieklinicznym badaniu po wprowadzeniu produktu do obrotu (badanie U270) oceniano dodatkowe 33 miejsca potencjalnej edycji typu *off target* na podstawie obecności wariacji genetycznych. W 32 z tych miejsc w edytowanych komórkach $CD34^+$ pochodzących od pacjentów nie zaobserwowano edycji w miejscu innym niż zaplanowane. W jednym miejscu zaobserwowano edycję ze względu na obecność wariantu mniejszościowego allela w 3 z 91 próbek pochodzących od pacjentów (3,3%). Wariant ten prowadzi

do powstania motywu wiążącego dla kompleksu rybonukleoproteinowego Cas9 w regionie intronowym genu kodującego syntetazę karbamoilofosforanową 1 (CPS1).Edycję w miejscu innym niż zaplanowane zaobserwowano przy niskiej frakcji alleli (≤1%) i obejmowało to zbalansowaną inwersję (<0,25%). Nie oczekuje się, aby edytowanie genów w tym mniejszościowym allelu miało jakikolwiek niepożądany wpływ na pacjentów, ponieważ miejsce edycji *off target* znajduje się w intronie, a CPS1 nie ulega ekspresji w komórkach krwiotwórczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek oraz dekstran 40)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata w temperaturze ≤ -135 °C.

Po rozmrożeniu
20 minut w temperaturze pokojowej (20–25 °C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy Casgevy musi być przechowywany i transportowany w fazie parowej ciekłego azotu (≤ -135 °C) i musi pozostawać zamrożony do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić dostępność żywych komórek podawanych pacjentowi.

Nie zamrażać rozmrożonego produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Casgevy jest dostarczany w fiolkach do kriokonserwacji wykonanych z cyklicznego kopolimeru olefinowego. Każda fiolka zwiera od 1,5 ml do 20 ml produktu leczniczego Casgevy.

Fiolki są pakowane w pudełko tekturowe. Każde pudełko może zawierać do 9 fiolek. Na zewnętrznym pudełku tekturowym znajduje się informacja o liczbie fiolek zgodnie z dawką wymaganą dla danego pacjenta.

Produkt leczniczy Casgevy jest dostarczany z zakładu wytwórczego do magazynu placówki leczniczej w kriopojemniku transportowym. W jednym kriopojemniku może znajdować się kilka pudełek tekturowych zawierających po kilka fiolek, wszystkie przeznaczone dla jednego pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Nie pobierać próbek, nie modyfikować ani nie napromieniać produktu leczniczego. Napromienianie może doprowadzić do inaktywacji produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt leczniczy Casgevy muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Odbiór i przechowywanie produktu leczniczego Casgevy

- Produkt leczniczy Casgevy jest dostarczany do placówki leczniczej w stanie zamrożonym, w parach ciekłego azotu.
- Należy potwierdzić identyfikatory pacjenta na etykiecie (etykietach) produktu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS). Przechowywać w parach ciekłego azotu w temperaturze ≤ -135 °C do momentu gotowości do rozmrożenia i podania.

Przygotowanie przed podaniem

Przygotowanie do infuzji

- Należy odpowiednio skoordynować czas rozmrożenia produktu leczniczego Casgevy i moment podania infuzji. Potwierdzić z wyprzedzeniem czas infuzji w celu dostosowania momentu rozpoczęcia rozmrażania, tak aby produkt leczniczy Casgevy był dostępny do infuzji, gdy pacjent będzie gotowy, ponieważ produkt leczniczy Casgevy musi zostać podany w ciągu 20 minut od rozmrożenia zawartości fiolki. W danym momencie należy rozmrażać i podawać w infuzji zawartości jednej fiolki.
- Przed rozmrożeniem potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada informacjom dotyczącym pacjenta na fiolce (fiolkach) produktu leczniczego Casgevy. Nie wyjmować fiolek produktu leczniczego Casgevy z pojemnika do kriokonserwacji, jeśli informacje na etykiecie dotyczącej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, u którego ma być podawana infuzja.
- Dawka produktu leczniczego Casgevy może znajdować się w więcej niż jednej przeznaczonej dla danego pacjenta fiolce przechowywanej z zastosowaniem kriokonserwacji. Korzystając z dołączonego arkusza informacyjnego serii (LIS) należy sprawdzić liczbę wszystkich fiolek i upewnić się, że w przypadku każdej fiolki nie upłynął termin ważności.
- Sprawdzić fiolkę (fiolki) pod kątem pęknięć i rys przed rozmrożeniem. Jeśli fiolka jest uszkodzona, nie należy podawać w infuzji jej zawartości.
- Przygotować materiały wymagane do rozmrożenia zawartości i pobrania produktu z fiolki (fiolek). Z wyjątkiem łaźni wodnej wszystkie inne materiały są przeznaczone do jednorazowego użytku. Przygotować wystarczającą ilość materiałów do podania zawartości każdej fiolki:
    - łaźnia wodna;
    - waciki nasączone alkoholem;
    - adapter do fiolki (umożliwiający pobranie zawartości bez użycia igły);
    - filtr ze stali nierdzewnej o średnicy porów 18 mikronów;
    - strzykawka typu luer-lock o pojemności 30 ml;
    - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (w przypadku każdej fiolki potrzebnych jest 5–10 ml);
    - strzykawka typu luer-lock o pojemności 10 ml do przepłukiwania z użyciem roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Rozmrażanie zawartości fiolek produktu leczniczego Casgevy

- Jeśli dawka obejmuje zawartość kilku fiolek, należy rozmrażać i podawać zawartość jednej fiolki w danym momencie. Podczas rozmrażania zawartości fiolki pozostałe fiolki muszą pozostawać w pojemniku do kriokonserwacji w temperaturze ≤ -135 °C.
- Każdą fiolkę należy rozmrażać w łaźni wodnej w temperaturze 37 °C. Należy dopilnować, aby temperatura łaźni wodnej nie przekraczała 40 °C.
- Rozmrozić każdą fiolkę, trzymając ją za szyjkę i delikatnie mieszając zawartość zgodnie z ruchem wskazówek zegara i w kierunku przeciwnym. Ten proces może trwać od 10 do 15 minut.
- Nie pozostawiać fiolki bez nadzoru podczas rozmrażania.
- Rozmrażanie jest zakończone, gdy w fiolce nie są już widoczne kryształki lodu.

- Wyjąć fiolkę z łaźni wodnej niezwłocznie po rozmrożeniu jej zawartości.
- Rozmrożony produkt powinien mieć postać półprzezroczystej dyspersji komórek bez cząstek obcego pochodzenia.
- Podawać w infuzji w ciągu 20 minut od rozmrożenia.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać.

Podanie produktu leczniczego Casgevy

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta na fiolce (fiolkach) z produktem leczniczym Casgevy. Nie podawać w infuzji produktu leczniczego Casgevy, jeśli informacje na etykiecie dotyczącej danego pacjenta nie odpowiadają tożsamości pacjenta, u którego ma zostać podana infuzja.

Dawka do podania u pacjenta może znajdować się w kilku fiolkach. Należy podać zawartość wszystkich fiolek. Należy podać w infuzji całą objętość każdej dostarczonej fiolki. Jeśli dostarczono więcej niż jedną fiolkę, należy podać całą zawartość każdej fiolki przed przejściem do rozmrażania i podawania zawartości kolejnej fiolki.

Podłączanie adaptera fiolki oraz filtra

- Zdjąć odchylaną klapkę z korka fiolki. Przetrzeć membranę wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nasadkę z bolca adaptera.
- Kciukiem i palcem wskazującym obu dłoni docisnąć adapter do membrany fiolki, wywierając równomierny nacisk, do momentu usłyszenia pojedynczego dźwięku wskazującego na przebicie membrany.
- Pociągnąć adapter w górę do momentu, aż będzie wyczuwalne jego zablokowanie.
- Podłączyć filtr do adaptera fiolki.

Pobieranie produktu leczniczego Casgevy z fiolki

- Podłączyć do filtra pustą strzykawkę o pojemności 30 ml.
- Pobrać całą objętość produktu z fiolki.
- Odłączyć strzykawkę napełnioną produktem od filtra i odłożyć na bok.
- Pobrać 5–10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do pustej strzykawki o pojemności 10 ml.
- Podłączyć do filtra strzykawkę wypełnioną roztworem chlorku sodu.
- Wstrzyknąć roztwór chlorku sodu do fiolki produktu leczniczego Casgevy i odłączyć pustą strzykawkę od filtra. Wyrzucić zużytą strzykawkę.
- Podłączyć do filtra strzykawkę wypełnioną produktem.
- Pobrać zawartość fiolki do strzykawki wypełnionej produktem, a następnie odłączyć strzykawkę od filtra.
- Do strzykawki można przymocować etykietę z identyfikatorem produktu/pacjenta, znajdującą się w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

Podanie produktu leczniczego Casgevy za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego

- Produkt leczniczy Casgevy należy podać w ciągu 20 minut od rozmrożenia.
- Przed infuzją zawartości każdej fiolki dwie osoby muszą potwierdzić i zweryfikować przy łóżku pacjenta dane identyfikujące pacjenta.
- Produkt leczniczy Casgevy podaje się w bolusie dożylnym.
- Całkowita objętość produktu leczniczego Casgevy podanego w ciągu jednej godziny nie może przekraczać 2,6 ml/kg.
- Nie stosować filtra w linii podczas infuzji produktu leczniczego Casgevy.
- Po podaniu zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Casgevy należy przepłukać linię główną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Powtórzyć wymienione powyżej czynności w przypadku wszystkich pozostałych fiolek.

Po podaniu produktu leczniczego Casgevy

- Należy monitorować parametry życiowe co 30 minut od chwili podania w infuzji zawartości pierwszej fiolki produktu leczniczego Casgevy do momentu upłynięcia 2 godzin od infuzji zawartości ostatniej fiolki produktu leczniczego Casgevy.
- Po infuzji produktu leczniczego Casgevy należy stosować się do standardowych procedur postępowania po przeszczepieniu HSC.
- Produkty krwiopochodne, których podanie jest wymagane w ciągu pierwszych 3 miesięcy od infuzji produktu leczniczego Casgevy, należy poddać napromienianiu.
- Pacjenci nie mogą być w przyszłości dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Casgevy, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Casgevy (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1787/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 lutego 2024
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 lutego 2025

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Wielka Brytania

Charles River Laboratories Inc.
4600 East Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118-7427
Stany Zjednoczone

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Casgevy (eksagamglogen autotemcel) na rynek w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym z państw członkowskich, w których produkt leczniczy Casgevy został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy fachowego personelu medycznego mający przepisywać, wydawać i (lub) stosować lub nadzorować podawanie produktu leczniczego Casgevy mieli dostęp lub otrzymali następujące dwa pakiety materiałów edukacyjnych, których celem jest podkreślenie ważnych zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Casgevy. Dzięki przetłumaczeniu tych dwóch pakietów materiałów na język lokalny, lekarze i pacjenci będą mogli zrozumieć proponowane sposoby minimalizujące ryzyka:

- **Materiały edukacyjne dla lekarzy zawierające:**
  - Wytyczne dla fachowego personelu medycznego;
  - Charakterystykę Produktu Leczniczego;
  - Przewodnik dla pacjentów/opiekunów;
  - Karty pacjenta.
- **Materiały informacyjne dla pacjentów zawierający:**
  - Przewodnik dla pacjentów/opiekunów;
  - Karty pacjenta;
  - Ulotka informacyjna dla pacjenta

- **Wytyczne dla fachowego personelu medycznego** powinny obejmować następujące najważniejsze informacje:

  - Lekarz wyspecjalizowany powinien poinformować pacjentów, że w przypadku leczenia produktem leczniczym Casgevy istnieje ryzyko opóźnienia odbudowania populacji płytek krwi oraz duże prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych i onkogenezy związanej z edycją genów; należy również przekazać szczegółowe informacje dotyczące sposobów minimalizacji tego ryzyka.

Przedstawiając pacjentowi opcję leczenia produktem Casgevy, i przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia, personel medyczny powinien przedstawić ryzyko i korzyści związane z produktem leczniczym Casgevy, w tym następujące kwestie:

- Opóźnienie odbudowania populacji płytek krwi
    - Należy monitorować liczbę płytek krwi i podejmować odpowiednie działania zgodnie ze standardowymi wytycznymi i oceną medyczną. W sytuacji zaobserwowania objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie krwawienia należy rozważyć wykonanie oznaczenia liczby elementów morfotycznych krwi lub innych odpowiednich badań.
    - Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnienia odbudowania populacji płytek krwi, objawach przedmiotowych i podmiotowych, na które należy zwracać uwagę i które mogą wskazywać na wystąpienie krwawienia, a także o konieczności zgłoszenia się do lekarza w sytuacji wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na krwawienie.
- Niepowodzenie odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych
    - U pacjentów należy monitorować bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych i prowadzić obserwację w kierunku zakażeń, a w przypadku wystąpienia zakażeń należy postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi oraz oceną medyczną. W sytuacji wystąpienia niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów należy podać w infuzji niezmodyfikowane komórki $CD34^+$ w leczeniu ratunkowym.
    - Pacjentów należy poinformować, że w sytuacji wystąpienia u nich niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych będzie konieczne podanie w infuzji komórek $CD34^+$ oraz że nie odniosą korzyści z leczenia z użyciem produktu leczniczego Casgevy.
- Onkogeneza związana z edycją genów
    - Istnieje teoretyczne ryzyko onkogenezy związanej z edycją genów. Po leczeniu produktem leczniczym Casgevy pacjentów należy monitorować co najmniej raz w roku (z uwzględnieniem pełnej morfologii krwi) zgodnie ze standardowymi wytycznymi i oceną lekarza. W przypadku pobrania krwi i szpiku kostnego w celu rozpoznania nowotworu układu krwiotwórczego personel medyczny powinien pobrać dodatkowe próbki do analizy przez podmiot odpowiedzialny w celu oceny powiązania między nowotworem a leczeniem produktem leczniczym Casgevy, gdyby potwierdzono nowotwór.
    - Pacjentów należy poinformować o teoretycznym ryzyku onkogenezy związanej z edycją genów oraz o konieczności zwrócenia się o poradę medyczną w przypadku wystąpienia takich oznak i objawów mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka.
- Fachowy personel medyczny powinien zapewnić pacjentowi karty oraz przewodnik dla pacjentów/opiekunów.
- Informacje dotyczące skutków długoterminowych są ograniczone. W związku z tym zachęca się do udziału w opartym na rejestrze badaniu oceniającym rezultaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia TDT lub SCD z użyciem produktu leczniczego Casgevy w ujęciu długoterminowym. Personel medyczny powinien przypominać pacjentom, jak ważne jest uczestnictwo w 15-letnim, opartym na rejestrze badaniu skutków w ujęciu długoterminowym oraz o sposobie uzyskania dalszych informacji.

- **Karta ostrzegawcza dla pacjenta** powinna zawierać następujące najważniejsze informacje**:**
    - Karta informuje personel medyczny, że u tego pacjenta podano w infuzji produkt leczniczy Casgevy.

- Pacjent powinien okazywać Kartę pacjenta lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty lekarskiej. U pacjenta należy wykonywać wszystkie badania krwi zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza w przypadku jakichkolwiek objawów wskazujących na niski poziom płytek krwi lub białych krwinek: silnego bólu głowy, pojawienia się nietypowych siniaków, przedłużonego krwawienia lub krwawienia bez urazu (na przykład krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, krwi w moczu, stolcu lub wymiocinach lub odksztuszania krwi), gorączki, dreszczy lub infekcji.
- Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia nowotworów krwi. Pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza w przypadku jakichkolwiek oznak zmęczenia, niewyjaśnionej gorączki, nocnych potów, niewyjaśnionej utraty wagi, częstych infekcji, duszności lub obrzęku gruczołów limfatycznych.

- **Przewodnik dla pacjentów/opiekunów** powinien obejmować następujące najważniejsze informacje**:**

Przewodnik informuje, dlaczego ważne jest zrozumienie ryzyka i korzyści związanych z leczeniem produktem Casgevy oraz, że informacje na temat skutków długoterminowych są ograniczone.

Dlatego też przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia lekarz omówi z pacjentem/opiekunem następujące kwestie:

- Wyjaśnienie, w jaki sposób można rozpoznać i zminimalizować istotne zidentyfikowane ryzyko opóźnionego przeszczepu płytek krwi i istotne potencjalne ryzyko niepowodzenia przeszczepu neutrofili,
- Konieczność regularnego monitorowania liczby płytek krwi oraz granulocytów obojętnochłonnych za pomocą badań krwi do momentu powrotu tych wartości do zakresu prawidłowego.
- Wyjaśnienie, że istnieje teoretyczne ryzyko onkogenezy związanej z edycją genów i że istnieje konieczność corocznego monitorowania.
- Wyjaśnienie, że w sytuacji niepowodzenia odbudowania populacji granulocytów obojętnochłonnych po leczeniu produktem Casgevy zostaną podane w infuzji niezmodyfikowane komórki w leczeniu ratunkowym, a pacjent nie odniesie korzyści z zastosowania produktu leczniczego Casgevy przy jednoczesnym narażeniu na potencjalne ryzyko długoterminowe.
- Informacja o konieczności zasięgnięcia porady lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów niskiego poziomu płytek krwi: silnego bólu głowy, pojawienia się niewyjaśnionych siniaków, przedłużającego się krwawienia lub krwawienia bez urazu (na przykład krwawienia z nosa, krwawienia z dziąseł, krwi w moczu, stolcu lub wymiocinach, lub odkrztuszania krwi).
- Należy zalecić pacjentowi, aby zasięgnął porady lekarskiej w przypadku jakichkolwiek oznak niskiego poziomu białych krwinek: gorączki, dreszczy lub infekcji.
- Ponieważ istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia nowotworów krwi, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarskiej w przypadku jakichkolwiek objawów tego typu nowotworów, takich jak zmęczenie, niewyjaśniona gorączka, nocne poty, niewyjaśniona utrata masy ciała, częste infekcje, duszności lub obrzęk węzłów chłonnych.
- Pacjent otrzyma kartę pacjenta, którą powinien okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty lekarskiej.
- Informacja, że istnieją ograniczone informacje dotyczące długoterminowych działania leczenia produktem Casgevy oraz zachęta do uczestniczenia w badaniu opartym na rejestrze w celu długoterminowej obserwacji przez 15 lat.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dokładniejszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z β-talasemią zależną od przetoczeń (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien uzyskać i przedłożyć wyniki badania opartego na na danych z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	31 grudnia 2043 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z β-talasemią zależną od przetoczeń (TDT) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania 111, badania fazy I/II/III, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pojedynczej dawki eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z β-talasemią zależną od przetoczeń.	31 sierpnia 2026 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania 121, badania fazy I/II/III, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pojedynczej dawki eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką (SCD).	31 sierpnia 2026 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania 151, badania fazy III, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pojedynczej dawki eksagamglogenu autotemcelu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat z ciężką SCD.	31 grudnia 2027 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z zależną od przetoczeń talasemią β (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić międzyokresowe wyniki badania 161, badania fazy IIIb, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z TDT lub ciężką SCD.	31 grudnia 2027 r.

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki badania 171, badania fazy III, oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pojedynczej dawki eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z ciężką SCD z genotypem β^S/β^C.	30 czerwca 2032 r.
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z zależną od przetoczeń talasemią β (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien uzyskać i przedłożyć międzyokresowe wyniki badania w oparciu o dane z rejestru, zgodnie z ustalonym protokołem.	Raport między okresowy: 31 grudnia 2027 r. Raporty z postępów: coroczna aktualizacja
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eksagamglogenu autotemcelu u pacjentów z zależną od przetoczeń talasemią β (TDT) i ciężką niedokrwistością sierpowatokrwinkową (SCD) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić międzyokresowe wyniki badania 131, długoterminowego, otwartego badania obserwacyjnego oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność eksagamglogenu autotemcelu w okresie 15 lat u pacjentów z TDT i ciężką SCD, którzy otrzymywali leczenie eksagamglogenem autotemcelu w poprzednich badaniach klinicznych.	Raporty międzyokresowe: 31 sierpnia 2026 r. i 31 sierpnia 2029 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casgevy 4–13 × 10^6 komórek/ml dyspersja do infuzji
eksagamglogen autotemcel (komórki $CD34^+$)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Produkt zawiera autologiczne komórki $CD34^+$ pochodzenia ludzkiego, zmodyfikowane genetycznie w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu *BCL11A*.
W każdej fiolce znajduje się 4–13 × 10^6 komórek/ml.

Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

CryoStor CS5 (zawiera dimetylu sulfotlenek i dekstran 40). Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji
1,5–20 ml na fiolkę
Informacje na temat liczby fiolek oraz komórek $CD34^+$ na fiolkę w przypadku danego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolki przechowywać w pudełku tekturowym w temperaturze ⩽ -135°C do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera komórki ludzkie. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1787/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer identyfikacyjny pacjenta:
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
COI ID:
Numer serii (Lot)
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Casgevy 4–13 × 10^6 komórek/ml dyspersja do infuzji
eksagamglogen autotemcel (komórki $CD34^+$)
Wyłącznie do podawania dożylnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Numer identyfikacyjny pacjenta:
Imię:
Nazwisko:
COI ID:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,5–20 ml na fiolkę
Informacje na temat liczby fiolek oraz komórek $CD34^+$ na fiolkę w przypadku danego pacjenta znajdują się w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE W ARKUSZU INFORMACYJNYM DLA SERII (LIS) ZAŁĄCZONYM DO KAŻDEJ WYSYŁKI DLA POJEDYNCZEGO PACJENTA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Casgevy 4–13 × 10^6 komórek/ml dyspersja do infuzji
eksagamglogen autotemcel (komórki $CD34^+$)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Autologiczne komórki $CD34^+$ pochodzenia ludzkiego, zmodyfikowane genetycznie w swoistym dla komórek linii erytroidalnej regionie sekwencji wzmacniającej genu *BCL11A*. W każdej fiolce znajduje się dyspersja do infuzji w stężeniu 4–13 × 10^6 komórek/ml.

Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Informacje o dostarczonej serii (dostarczonych seriach):

Numer serii (Lot)	**COI**	**SEC**	**DIN** (wymienić wszystkie pobrania)	**Liczba fiolek**	**Całkowita objętość** (ml)	**Stężenie** (× 10^6 komórek/ml)	**Całkowita liczba komórek CD34+** (× 10^6)

	Liczba fiolek na dawkę	**Dawka** (× 10^6 $CD34^+$ komórek/kg mc.)
Łącznie		

Etykieta (etykiety) na strzykawkę znajdujące się w tym pakiecie: [na każdą fiolkę wydrukowano po jednej etykiecie strzykawki]

Numer identyfikacyjny pacjenta:
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
COI ID:
Lot

4. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zachować ten dokument i udostępnić go w trakcie przygotowań do podania produktu Casgevy.
Tylko do stosowania autologicznego.

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolki przechowywać w pudełku kartonowym w temperaturze ≤ -135°C do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Jeśli dawka obejmuje zawartość kilku fiolek, należy rozmrażać i podawać zawartość jednej fiolki w danym momencie. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

EXP:

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera komórki ludzkie. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

SEC:
Numer identyfikacyjny pacjenta:
Imię:
Nazwisko:
Data urodzenia (DOB) pacjenta:
COI ID:
DIN:

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

11. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1787/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Casgevy 4–13 × 10^6 komórek/ml dyspersja do infuzji
eksagamglogen autotemcel (komórki $CD34^+$)

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Casgevy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Casgevy
3. Jak wytwarzany i podawany jest lek Casgevy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Casgevy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Casgevy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Casgevy
Lek Casgevy należy do grupy leków nazywanych terapią genową. Zawiera substancję czynną eksagamglogen autotemcel.

Lek Casgevy jest wytwarzany z komórek macierzystych krwi pacjenta. Komórki macierzyste krwi mogą ulec przekształceniu w inne komórki krwi, w tym w krwinki czerwone, krwinki białe i płytki krwi. Komórki te są pobierane od pacjenta, a następnie modyfikowane genetycznie i ponownie podawane temu samemu pacjentowi w drodze przeszczepienia w szpitalu.

W jakim celu stosuje się lek Casgevy
Lek Casgevy jest stosowany w leczeniu:
- **pacjentów w wieku 12 lat i starszych życia z beta-talasemią**, którzy wymagają regularnych przetoczeń krwi (β-talasemia zależna od przetoczeń, ang. *transfusion-dependent thalassemia*, TDT). U pacjentów z TDT, u których na skutek mutacji genu występuje niedobór hemoglobiny, czyli białka znajdującego się we krwi, które przenosi tlen w całym organizmie. Powoduje to wystąpienie anemii i konieczność wykonywania regularnych przetoczeń krwi.
- **pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową** (ang. *sickle cell disease*, SCD), u których występują częste przełomy bólowe (określane również mianem przełomów naczyniowo-okluzyjnych lub skrótem, ang. *vaso-occlusive crises*, VOC). U pacjentów z SCD na skutek mutacji genetycznej występuje inna postać hemoglobiny niż obecna u osób zdrowych (hemoglobina sierpowatokrwinkowa, ang. *sickle cell haemoglobin*, HbS). HbS skutkuje powstawaniem nieprawidłowych krwinek czerwonych o sierpowatym kształcie, które sklejają się ze sobą i w efekcie nie mogą swobodnie przepływać przez naczynia krwionośne. Może to doprowadzić do blokady naczyń krwionośnych i wystąpienia VOC.

Jak działa lek Casgevy
Lek Casgevy działa poprzez zwiększenie wytwarzania specjalnego rodzaju hemoglobiny określanej mianem hemoglobiny F (hemoglobiny płodowej, ang. *foetal haemoglobin*, HbF). Większe stężenie HbF skutkuje poprawą wytwarzania i funkcjonowania krwinek czerwonych. Oznacza to, że w przypadku osób z TDT mogą już nie być wymagane przetoczenia krwi. Natomiast u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową mogą już nie występować epizody VOC.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Casgevy

Kiedy nie stosować leku Casgevy
- **jeśli pacjent ma uczulenie na eksagamglogen autotemcel** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- **jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników** leków podawanych w ramach przygotowania do zastosowania leku Casgevy (patrz punkt 3).

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli którakolwiek z wyżej wymienionych sytuacji ma zastosowanie w przypadku pacjenta lub jeśli pacjent nie jest tego pewien. W przypadku uczulenia na którykolwiek z leków lek Casgevy nie zostanie podany.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem leku Casgevy należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed leczeniem z użyciem leku Casgevy:
- Przed zastosowaniem leku Casgevy pacjent otrzyma **dwa innego typu leki**. Więcej informacji na temat tych leków można znaleźć w punkcie 3.
    - **Lek mobilizujący** (lub leki mobilizujące), który spowoduje przemieszczenie komórek macierzystych szpiku do krwiobiegu, co umożliwi pobranie ich na potrzeby wyprodukowania leku Casgevy. Ten etap będzie trwać 2 do 6 dni.
    - **Lek kondycjonujący**, który jest podawany tuż przed podaniem leku Casgevy. Lek ten spowoduje utworzenie w szpiku kostnym przestrzeni dla nowych komórek krwi, które będą tworzyły się po podaniu leku Casgevy.
    - Lekarz omówi z pacjentem **możliwy wpływ leku kondycjonującego na płodność**. Patrz punkt „*Płodność u mężczyzn i kobiet*” poniżej.
    - U osób z SCD przemieszczenie komórek macierzystych krwi ze szpiku kostnego, a tym samym ich pobranie, może być trudniejsze niż u osób z TDT. Dlatego u osób z SCD może być konieczne przeprowadzenie większej liczby mobilizacji i pobrań niż u osób z TDT.

Po leczeniu z użyciem leku Casgevy:
- Przez pewien czas u pacjenta będzie występować mniejsza liczba krwinek, do momentu zasiedlenia szpiku kostnego przez komórki z leku Casgevy.
  Obejmuje to między innymi:
    - małą liczbę płytek krwi, które ułatwiają krzepnięcie krwi. Mała liczba płytek może prowadzić do wystąpienia krwawienia.
      Należy natychmiast poinformować lekarza w sytuacji wystąpienia dowolnego z następujących objawów małej liczby płytek krwi: silny ból głowy, większa niż zwykle skłonność do powstawania zasinień, przedłużające się krwawienie lub krwawienie bez urazu, takie jak krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, obecność krwi w moczu, kale lub wymiocinach bądź odkrztuszanie krwi;
    - małą liczbę neutrofili (rodzaj krwinek białych, które zwykle zapobiegają występowaniu zakażeń). Mała liczba neutrofili może zwiększać skłonność do występowania zakażeń.
      Należy natychmiast poinformować lekarza w sytuacji wystąpienia dowolnego z następujących objawów małej liczby białych krwinek: gorączka, dreszcze lub inne objawy infekcji, takie jak ból gardła, kaszel lub duszność, ból lub pieczenie podczas oddawania moczu, lub częste oddawanie moczu, lub biegunka.

- Lekarz będzie monitorował liczbę krwinek u pacjenta i zależnie od potrzeb stosował leczenie. Poinformuje on również pacjenta, gdy liczba płytek krwi i neutrofili wróci do bezpiecznej wartości.

- Lekarz będzie monitorował liczbę krwinek oraz ogólny stan zdrowia pacjenta w celu ułatwienia badaczom zrozumienia długoterminowego wpływu podania leku Casgevy.

- U niektórych pacjentów stężenie hemoglobiny może być niższe niż normalna wartość dla danego wieku i płci.

- Po leczeniu lekiem Casgevy istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia nowotworów krwi (mielodysplazji, białaczki lub chłoniaka), chociaż nie zaobserwowano tego w badaniach dotyczących tego leku. Lekarz będzie monitorował pacjenta co najmniej raz w roku przez 15 lat pod kątem objawów nowotworów krwi.

- Składniki leku Casgevy o nazwie sulfotlenek dimetylu (DMSO) oraz dekstran 40 i Cas9 mogą wywołać ciężkie reakcje alergiczne. Lekarz lub pielęgniarka będzie obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji alergicznej podczas i po zakończeniu leczenia lekiem Casgevy. Patrz również punkt 2 „*Lek Casgevy zawiera sód oraz sulfotlenek dimetylu (DMSO)*".

- Lek Casgevy jest badany pod kątem obecności zakaźnych drobnoustrojów, jednak nadal istnieje niewielkie ryzyko zakażenia. Lekarz lub pielęgniarka będzie obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i w razie potrzeby zapewni leczenie.

- Po leczeniu lekiem Casgevy **nie wolno oddawać** krwi, narządów, tkanek ani komórek.

- Lek Casgevy jest wytwarzany z komórek pacjenta i może być podany tylko danemu pacjentowi. Informacje na temat leków zawierających komórki muszą być przechowywane przez 30 lat w szpitalu, w którym podano lek pacjentowi. Przechowywane informacje będą obejmować imię i nazwisko pacjenta, nazwę produktu oraz numer (numery) serii podanego leku Casgevy.

W sytuacji niemożności przeprowadzenia lub niepowodzenia leczenia z użyciem leku Casgevy
Jeśli po zastosowaniu leku kondycjonującego nie jest możliwe podanie leku Casgevy lub jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste krwi nie utrzymają się w organizmie, lekarz może podjąć decyzję o podaniu pacjentowi za pomocą wstrzyknięcia dożylnego komórek stosowanych w tzw. leczeniu ratunkowym (oryginalne komórki macierzyste krwi pacjenta, które nie zostały zmodyfikowane), które zostały pobrane przed rozpoczęciem leczenia i były od tego czasu przechowywane (patrz punkt 3). W sytuacji podania komórek w leczeniu ratunkowym pacjent nie odniesie żadnych korzyści z zastosowania leku i nadal będzie wymagać leczenia w związku z TDT lub SCD.

Dzieci poniżej 12 lat
Lek Casgevy nie jest przeznaczony do podawania dzieciom poniżej 12 lat. Nie wiadomo jeszcze, czy lek Casgevy jest bezpieczny i skuteczny u tych dzieci.

Lek Casgevy a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leków usuwających żelazo z organizmu (leków chelatujących, takich jak deferoksamiona, deferypron i (lub) deferazyroks) przez co najmniej 7 dni przed podaniem leku kondycjonującego. Lekarz poinformuje pacjenta, czy i kiedy można rozpocząć stosowanie tych leków po leczeniu z użyciem leku Casgevy.

Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (takich jak hydroksymocznik/hydroksykarbamid, kryzanlizumab lub

wokselotor) przez co najmniej 8 tygodni przed podaniem leków w ramach mobilizacji i kondycjonowania. Lekarz poinformuje pacjenta, czy i kiedy należy rozpocząć stosowanie tych leków po leczeniu z użyciem leku Casgevy.

Tak zwanych „żywych szczepionek” nie należy podawać przez 6 tygodni przed lekiem kondycjonującym używanym w celu przygotowania do leczenia lekiem Casgevy ani po leczeniu, kiedy układ odpornościowy pacjenta (system obronny organizmu) wraca do normy. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta konieczne jest wykonanie jakichkolwiek **szczepień**.

Ciąża
Tego leku nie wolno podawać w okresie ciąży ze względu na możliwy wpływ leku kondycjonującego. Wpływ leku Casgevy u kobiet w ciąży nie jest znany. W przypadku planowania zajścia w ciążę po zastosowaniu leku Casgevy należy omówić z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży po otrzymaniu produktu leczniczego Casgevy, **powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę przed rozpoczęciem podawania leków mobilującego i kondycjonującego **zostanie wykonany test ciążowy** w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
W przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę oraz mężczyzn zdolnych do spłodzenia dziecka **konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji** od momentu rozpoczęcia mobilizacji i **przez co najmniej 6 miesięcy** po otrzymaniu leku Casgevy. Należy omówić z lekarzem, które metody antykoncepcji są odpowiednie.

Karmienie piersią
W trakcie kondycjonowania konieczne jest przerwanie karmienia piersią ze względu na możliwy wpływ leku kondycjonującego. Nie wiadomo, czy składniki leku Casgevy mogą przenikać do mleka ludzkiego. Lekarz omówi z pacjentką korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz potencjalne ryzyko związane z leczeniem dla pacjentki.

Płodność u mężczyzn i kobiet
Możliwe jest, że po zastosowaniu leku kondycjonującego kobiety utracą zdolność do zajścia w ciążę, a mężczyźni utracą zdolność do spłodzenia dziecka. **Należy omówić dostępne opcje z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.** Mogą one obejmować przykładowo możliwość przechowania materiału reprodukcyjnego (np. komórek jajowych, nasienia) w celu wykorzystania w późniejszym czasie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek mobilizujący oraz leki kondycjonujące stosowane przed leczeniem z użyciem leku Casgevy mogą powodować zawroty głowy i zmęczenie. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub zmęczenie bądź czuje się źle, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać czynności wymagających uwagi.

Lek Casgevy zawiera sód oraz dimetylu sulfotlenek (DMSO)
Ten lek zawiera około 5,3–70 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej) w każdej fiolce. Odpowiada to 0,3–4% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu przez osobę dorosłą. Całkowita liczba fiolek stanowiących dawkę różni się w przypadku poszczególnych pacjentów.

Ten lek zawiera około 50 mg DMSO w jednym mililitrze. Patrz punkt 2 „*Ostrzeżenia i środki ostrożności*”.

3. Jak wytwarzany i podawany jest lek Casgevy

Lek Casgevy jest podawany jeden raz.

Lek Casgevy może być podawany jedynie w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym (wyspecjalizowanym szpitalu) przez lekarzy doświadczonych w przeszczepianiu komórek macierzystych oraz leczeniu pacjentów z zaburzeniami krwi, takimi jak β-talasemia i SCD.

ETAP 1: przed leczeniem z zastosowaniem leku Casgevy lekarz poda pacjentowi **lek mobilizujący**, który spowoduje przejście komórek macierzystych krwi ze szpiku kostnego do krwiobiegu. Komórki te są następnie pobierane z wykorzystaniem aparatu, który rozdziela poszczególne krwinki (proces ten jest określany mianem *aferezy*). Wszystkie czynności w ramach tego etapu mogą być wykonywane więcej niż jeden raz. Każdy etap pobrania trwa około jednego tygodnia.

Pobrane zostaną również **„komórki do leczenia ratunkowego”**, które będą przechowywane w szpitalu. Są to komórki macierzyste krwi pacjenta, które nie zostaną zmodyfikowane i będą przechowywane w celu zastosowania w sytuacji wystąpienia problemu w trakcie leczenia. Patrz punkt 2 (powyżej) „*W sytuacji niemożności przeprowadzenia lub niepowodzenia leczenia z użyciem leku Casgevy*” .

ETAP 2: komórki macierzyste krwi pacjenta zostaną przesłane do ośrodka produkcyjnego, w którym zostaną **wykorzystane do wyprodukowania leku Casgevy**. Od momentu pobrania komórek do wytworzenia i przebadania leku Casgevy, a następnie jego przesłania z powrotem do lekarza może upłynąć do 6 miesięcy.

ETAP 3: krótko przed przeszczepieniem komórek macierzystych lekarz poda pacjentowi **lek kondycjonujący** w warunkach szpitalnych. Ten etap zajmuje od 2 do 6 dni i pozwala na przygotowanie pacjenta do leczenia poprzez usunięcie komórek ze szpiku kostnego, dzięki czemu będą one mogły zostać zastąpione zmodyfikowanymi komórkami znajdującymi się w leku Casgevy. Po podaniu tego leku liczba krwinek u pacjenta spadnie do bardzo niskiego poziomu (patrz punkt 4). Pacjent będzie pozostawać pod opieką w szpitalu do czasu wykonania infuzji leku Casgevy i przez pewien czas po jego otrzymaniu.

ETAP 4: zostanie podana pacjentowi zawartość jednej lub większej liczby fiolek leku Casgevy w postaci infuzji dożylnej za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego. Centralny cewnik naczyniowy to cienka, elastyczna rurka, którą lekarz wprowadza do dużej żyły, aby uzyskać dostęp do krwiobiegu. Z użyciem cewników wiąże się ryzyko zakażeń i powstawania zakrzepów krwi. Lekarz i pielęgniarki będą monitorować pacjenta pod kątem powikłań związanych z centralnym cewnikiem naczyniowym. Podanie wszystkich zastrzyków może potrwać kilka godzin. Po otrzymaniu infuzji leku Casgevy pacjent będzie pozostawał w szpitalu, pod nadzorem zespołu opieki zdrowotnej, który będzie uważnie monitorował powrót pacjenta do zdrowia. Pobyt w szpitalu może trwać około 2 miesięcy, ale ten czas może być różny u poszczególnych pacjentów. Lekarz podejmie decyzję o tym kiedy pacjent będzie mógł wrócić do domu.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką o możliwych działaniach niepożądanych.

Niektóre z działań niepożądanych są związane z lekami mobilizującymi i kondycjonującymi. Należy również zapoznać się z ulotkami dołączonymi do opakowania tych leków.

Wymienione poniżej ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu pierwszych kilku dni lub tygodni po leczeniu, ale również znacznie później.

- Ból w górnej części brzucha, po prawej stronie pod żebrami, zażółcenie oczu lub skóry, szybki przyrost masy ciała, obrzęk rąk, nóg i brzucha oraz problemy z oddychaniem.

Mogą to być objawy ciężkiej choroby wątroby, określanej mianem choroby naczyniowo-okluzyjnej.
- Silny ból głowy, nietypowa skłonność do powstawania zasinień, przedłużające się krwawienie lub krwawienie bez urazu, takie jak krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, obecność krwi w moczu, kale lub wymiocinach bądź odkrztuszanie krwi.
  Mogą to być objawy trombocytopenii, małej liczby płytek krwi, która może ograniczać zdolność krwi do krzepnięcia i powodować krwawienia.
- Gorączka, dreszcze lub zakażenia.
  Mogą to być objawy neutropenii, małej liczby białych krwinek, zwanych neutrofilami, która ogranicza zdolność organizmu do zwalczania zakażeń.

Należy natychmiast poinformować lekarza w sytuacji wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

<u>Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku mobilizującego oraz pobierania komórek</u>

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10)
- nudności
- wymioty
- ból głowy
- ból brzucha
- ból kości lub mięśni

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- choroba płuc z objawami nagłego bólu w klatce piersiowej, gorączką, trudnościami w oddychaniu i oznakami gromadzenia się płynu w płucach na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej, które występują w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (zespół ostrej klatki piersiowej)
- bolesny przełom sierpowatokrwinkowy (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- gorączka
- podwyższona liczba białych krwinek (leukocytoza)
- biegunka
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- drętwienie w jamie ustnej
- ból stawów
- uogólniony ból
- uczucie zmęczenia;
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- małe stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia)
- duże stężenie fosforu we krwi (hiperfosfatemia)

<u>Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku kondycjonującego</u>

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10)
- gorączka w okresie małej liczby neutrofili, rodzaj białych krwinek (neutropenia gorączkowa)
- mała liczba krwinek czerwonych (anemia)
- mała liczba limfocytów, rodzaj białych krwinek (limfopenia)
- mała liczba białych krwinek (leukopenia)
- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- duże stężenie fosforu we krwi (hiperfosfatemia)
- małe stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia)
- małe stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia)

- zatrzymanie płynów
- ból głowy
- gorączka
- uczucie zmęczenia
- krwawienie z nosa
- nudności (mdłości)
- wymioty
- ból brzucha
- stan zapalny żołądka lub jelita grubego
- zaparcie
- biegunka
- ból w jamie ustnej lub ból gardła
- stan zapalny błon śluzowych (np. dziąseł)
- zmniejszenie apetytu
- utrata masy ciała
- ból kości lub mięśni
- sucha skóra
- łuszcząca się skóra
- odbarwienia skóry lub paznokci
- drobne krwawe plamki pod skórą
- wysypka;
- wypadanie włosów (łysienie)
- wysoki poziom bilirubiny, produktu rozpadu czerwonych krwinek, który może powodować zażółcenie skóry i oczu (hiperbilirubinemia)
- zwiększona aktywność enzymu wątrobowego (aminotransferazy alaninowej) we krwi

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- zespół objawów przypominających zapalenie płuc, takich jak gorączka, dreszcze, kaszel i trudności w oddychaniu występujące bez oznak zakażenia w płucach (zespół idiopatycznego zapalenia płuc)
- niezdolność płuc do dostarczania tlenu do krwi (niewydolność oddechowa)
- zaburzenia oddychania
- zakażenie krwi (sepsa);
- zakażenie krwi wywołane przez bakterie Klebsiella (posocznica Klebsiella)
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenie jamy ustnej wywołane przez grzyby (kandydoza jamy ustnej)
- zakażenie mieszków włosowych (zapalenie mieszków włosowych)
- przyspieszona akcja serca (tachykardia)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy)
- obniżone ciśnienie krwi (hipotensja)
- niskie stężenie tlenu we krwi (hipoksja);
- powiększona wątroba
- powiększona śledziona
- uszkodzenie nerwów rąk i (lub) nóg powodujące ból, drętwienie, pieczenie i mrowienie (neuropatia obwodowa)
- zaburzenia nerwami, które powodują ból lub drętwienie, pieczenie i mrowienie (obwodowa neuropatia czuciowa)
- ból nerwów
- nieprawidłowy zmysł smaku
- niewyraźne widzenie
- suchość oczu
- uderzenia gorąca
- kaszel

- niestrawność
- choroba, w której stężenie kwasu żołądkowego podnosi się i przedostaje z żołądka do przełyku lub przewodu pokarmowego (choroba refluksowa przełyku)
- krwawienie dziąseł
- zgaga lub refluks kwasowy
- ból gardła
- zaburzenia przełykania
- zapalenie jelita grubego, powodujące ból i biegunkę (zapalenie okrężnicy)
- zapalenie przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku)
- krew w wymiocinach
- krwawienie z odbytu
- zapalenie żołądka i jelit
- owrzodzenia w jamie ustnej
- uogólniony ból
- ból podczas oddawanie moczu
- krew w moczu
- niewystąpienie miesiączki
- krwawienia pomiędzy miesiączkami
- nieregularne miesiączki
- ból sromu i pochwy
- wczesne wystąpienie menopauzy
- zwiększenie masy ciała
- zasinienia
- świąd
- zaczerwienienie skóry
- rany lub zadrapania na skórze
- mała liczba wszystkich rodzajów krwinek (pancytopenia)
- mała liczba retikulocytów, rodzaju niedojrzałych czerwonych krwinek (retikulocytopenia)
- krwawienie do mózgu wywołujące zaburzenia równowagi i koordynacji (krwotok móżdżkowy)
- nieprawidłowe gromadzenie się płynu otaczającego mózg i rdzeń kręgowy (wodogłowie)
- małe stężenie albuminy, białka krwi (hipoalbuminemia)
- małe stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia)
- ból stawów
- wydłużony czas krzepnięcia krwi
- podwyższony poziom wskaźnika stanu zapalnego (białka C-reaktywnego)
- wydłużony czas wzrostu przeszczepionych komórek oraz wytwarzania prawidłowych komórki krwi (opóźniony przeszczep)

<u>Inne działania niepożądane występujące podczas stosowania leku Casgevy</u>

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)
- zaburzenie układu odpornościowego (limfohistiocytoza hemofagocytarna), w przypadku którego pewne rodzaje białych krwinek (histiocyty i limfocyty) gromadzą się w narządach, powodując stan zapalny i niszczenie tkanek. Objawy mogą obejmować gorączkę, która nie jest spowodowana infekcją i nie reaguje na antybiotyki, powiększenie wątroby i (lub) śledziony, wysypkę skórną, problemy z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowości nerek i zaburzenia serca
- zaburzenia oddychania, które mogą wymagać podania tlenu w celu ułatwienia oddychania, czasem przebiegające z bólem w klatce piersiowej, gorączką, dreszczami lub kaszlem (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- zespół objawów przypominających zapalenie płuc, takich jak gorączka, dreszcze, kaszel i problemy z oddychaniem, które występują bez oznak infekcji w płucach (zespół idiopatycznego zapalenia płuc)

- przyspieszona akcja serca (tachykardia)
- mała liczba krwinek czerwonych (anemia)
- zmiany stężenia wapnia we krwi (leukopenia)
- małe stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia)ból głowy
- uczucie drętwienia, mrowienia lub kłucia przypominającego wbijanie szpilek i igieł (parestezja)
- krwawienie z nosa
- wysypka
- krwawe plamki pod skórą
- gorączka
- dreszcze
- wydłużony czas, zanim przeszczepione komórki zaczną rosnąć i wytwarzać prawidłowe komórki krwi (opóźniony przeszczep)
- zdarzenia, takie jak dreszcze i przyspieszenie akcji serca, które występują z powodu infuzji w czasie podawania leku Casgevy (reakcje związane z infuzją)

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych nasilą się.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Casgevy

Te informacje są przeznaczone wyłącznie dla lekarzy i pielęgniarek.

Ponieważ lek ten będzie podawany przez wykwalifikowanego lekarza lub pielęgniarkę, to oni będą odpowiedzialni za prawidłowy sposób przechowywania leku przed i w trakcie użytkowania oraz za jego utylizację.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i każdej fiolce.

Przechowywać w stanie zamrożonym w temperaturze nieprzekraczającej –135°C przez maksymalnie dwa lata. Nie wyjmować fiolki (fiolek) z kartonu do momentu gotowości do rozmrożenia. Należy rozmrażać po jednej fiolce w danym momencie. Nie rozmrażać do momentu gotowości do podania infuzji. Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu. Po rozmrożeniu przechowywać w temperaturze pokojowej (20–25 °C) i podać infuzję w ciągu 20 minut.

Ten lek zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi. Niezużyty lek i materiały odpadowe należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od ludzi.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Casgevy
- Substancją czynną leku jest eksagamglogen autotemcel. Każdy mililitr leku Casgevy zawiera 4–13 × 10^6 komórek (komórek macierzystych krwi).
- Pozostałe składniki to roztwór wykorzystywany do przechowywania zamrożonych komórek, który zawiera sód, dimetylu sulfotlenek (DMSO) oraz dekstran 40. Patrz punkt 2. „*Informacje ważne przed zastosowaniem leku Casgevy*".

Jak wygląda lek Casgevy i co zawiera opakowanie

Lek Casgevy to półprzezroczysta dyspersja do infuzji. Lek Casgevy jest dostarczany w fiolkach zawierających od 1,5 ml do 20 ml leku. W pudełku tekturowym znajduje się jedna lub większa liczba fiolek. W jednym pudełku tekturowym może znajdować się maksymalnie 9 fiolek. Liczba fiolek zależy od dawki dla danego pacjenta. Dawka pacjenta może obejmować kilka fiolek i pudełek tekturowych.

Na każdym pudełku tekturowym i na każdej fiolce nadrukowano imię i nazwisko oraz datę urodzenia pacjenta oraz zakodowane informacje identyfikujące pacjenta jako zamierzonego biorcę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie pobierać próbek, nie modyfikować ani nie napromieniać produktu leczniczego. Napromienianie może doprowadzić do inaktywacji produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt leczniczy Casgevy muszą więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.

Odbiór i przechowywanie produktu leczniczego Casgevy

- Produkt leczniczy Casgevy jest dostarczany do ośrodka prowadzącego leczenie w kriopojemniku transportowym.
- Należy potwierdzić identyfikatory pacjenta na etykiecie (etykietach) produktu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS).
- Przechowywać w parach ciekłego azotu w temperaturze ≤ -135°C do momentu gotowości do rozmrożenia i podania.

Przygotowanie przed podaniem

- Należy odpowiednio skoordynować czas rozmrożenia produktu leczniczego Casgevy i moment podania infuzji. Potwierdzić z wyprzedzeniem czas infuzji w celu dostosowania momentu rozpoczęcia rozmrażania, tak aby produkt leczniczy Casgevy był dostępny do podania infuzji, gdy pacjent będzie gotowy, ponieważ produkt leczniczy Casgevy musi zostać podany w ciągu 20 minut od rozmrożenia zawartości fiolki. W danym momencie należy rozmrażać i podawać w infuzji zawartość jednej fiolki.
- Przed rozmrożeniem potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada informacjom dotyczącym pacjenta na fiolce (fiolkach) produktu leczniczego Casgevy. Nie rozmrażać zawartości fiolek produktu leczniczego Casgevy, jeśli informacje na etykiecie dotyczącej danego pacjenta nie odpowiadają tożsamości pacjenta, u którego ma zostać podana infuzja.
- Dawka produktu leczniczego Casgevy może znajdować się w więcej niż jednej przeznaczonej dla danego pacjenta fiolce przechowywanej z zastosowaniem kriokonserwacji. Korzystając z dołączonego arkusza informacyjnego serii (LIS), należy sprawdzić liczbę wszystkich fiolek i upewnić się, że w przypadku każdej fiolki nie upłynął termin ważności.
- Przygotować materiały wymagane do rozmrożenia zawartości i pobrania produktu z fiolki (fiolek). Z wyjątkiem łaźni wodnej wszystkie inne materiały są przeznaczone do jednorazowego użytku. Przygotować wystarczającą ilość materiałów do podania zawartości każdej fiolki:
    - łaźnia wodna;
    - waciki nasączone alkoholem;
    - adapter do fiolki (umożliwiający pobranie zawartości bez użycia igły);
    - filtr ze stali nierdzewnej o średnicy porów 18 mikronów;
    - strzykawka typu luer-lock o pojemności 30 ml;
    - roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) (w przypadku każdej fiolki potrzebnych jest 5–10 ml);
    - strzykawka typu luer-lock o pojemności 10 ml do przepłukiwania z użyciem roztworu chlorku sodu.

Rozmrażanie zawartości fiolek produktu leczniczego Casgevy

- Jeśli dawka obejmuje zawartość kilku fiolek, należy rozmrażać i podawać zawartość jednej fiolki w danym momencie. Podczas rozmrażania zawartości fiolki pozostałe fiolki muszą pozostawać w pojemniku do kriokonserwacji w temperaturze ≤ -135 °C.
- Każdą fiolkę należy rozmrażać w łaźni wodnej w temperaturze 37 °C. Należy dopilnować, aby temperatura łaźni wodnej nie przekraczała 40 °C.
- Rozmrozić każdą fiolkę, trzymając ją za szyjkę i delikatnie mieszając zawartość zgodnie z ruchem wskazówek zegara i w kierunku przeciwnym. Ten proces może trwać od 10 do 15 minut. Nie należy pozostawiać fiolki bez nadzoru podczas rozmrażania.
- Rozmrażanie jest zakończone, gdy w fiolce nie są już widoczne kryształki lodu.
- Wyjąć fiolkę z łaźni wodnej niezwłocznie po rozmrożeniu jej zawartości.
- Rozmrożony produkt powinien mieć postać półprzezroczystej zawiesiny komórek bez cząstek obcego pochodzenia.
- Wykonać infuzji w ciągu 20 minut od rozmrożenia.
- Rozmrożonego produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać.

Podanie produktu leczniczego Casgevy

Produkt leczniczy Casgevy jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Tożsamość pacjenta musi odpowiadać identyfikatorom pacjenta na fiolce (fiolkach) z produktem leczniczym Casgevy. Nie podawać infuzji produktu leczniczego Casgevy, jeśli informacje na etykiecie dotyczącej danego pacjenta nie odpowiadają tożsamości pacjenta, któremu ma zostać podana infuzja.

Dawka do podania u pacjenta może znajdować się w kilku fiolkach. Należy podać zawartość wszystkich fiolek. Należy podać infuzję całej objętości każdej dostarczonej fiolki. Jeśli dostarczono więcej niż jedną fiolkę, **należy podać całą zawartość każdej fiolki przed przejściem do rozmrażania i podawania zawartości kolejnej fiolki.**

1. Podłączanie adaptera fiolki oraz filtra

- Zdjąć odchylaną klapkę z korka fiolki. Przetrzeć membranę wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nasadkę z bolca adaptera.
- Kciukiem i palcem wskazującym obu dłoni docisnąć adapter do membrany fiolki, wywierając równomierny nacisk, do momentu usłyszenia pojedynczego dźwięku wskazującego na przebicie membrany.
- Pociągnąć adapter w górę do momentu, aż będzie wyczuwalne jego zablokowanie.
- Podłączyć filtr do adaptera fiolki.

2. Pobieranie produktu leczniczego Casgevy z fiolki

- Podłączyć do filtra pustą strzykawkę o pojemności 30 ml.
- Pobrać całą objętość produktu z fiolki.
- Odłączyć strzykawkę napełnioną produktem od filtra i odłożyć na bok.
- Pobrać 5–10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do pustej strzykawki o pojemności 10 ml.
- Podłączyć do filtra strzykawkę wypełnioną roztworem chlorku sodu.
- Wstrzyknąć roztwór chlorku sodu i odłączyć pustą strzykawkę od filtra. Wyrzucić zużytą strzykawkę.
- Podłączyć do filtra strzykawkę wypełnioną produktem.
- Pobrać zawartość fiolki do strzykawki wypełnionej produktem, a następnie odłączyć strzykawkę od filtra.
- Jeśli procedura nie jest wykonywana przy łóżku pacjenta, na czas transportu do łóżka pacjenta do strzykawki można przymocować etykietę z identyfikatorem produktu/pacjenta, znajdującą się w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

3. Podanie produktu leczniczego Casgevy za pośrednictwem centralnego cewnika naczyniowego

- Produkt leczniczy Casgevy należy podać w ciągu 20 minut od rozmrożenia.
- Przed podaniem infuzji zawartości każdej fiolki dwie osoby muszą potwierdzić i zweryfikować przy łóżku pacjenta dane identyfikujące pacjenta.
- Produkt leczniczy Casgevy podaje się w bolusie dożylnym.
- Całkowita objętość produktu leczniczego Casgevy podanego w ciągu jednej godziny nie może przekraczać 2,6 ml/kg.
- Nie stosować filtra w linii podczas podawania infuzji produktu leczniczego Casgevy.
- Po podaniu zawartości każdej fiolki produktu leczniczego Casgevy należy przepłukać linię główną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Powtórzyć wymienione powyżej czynności w przypadku wszystkich pozostałych fiolek.

Środki podejmowane w razie przypadkowego narażenia

W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Casgevy, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Casgevy (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.