

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 - 13×10^6 celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Casgevy (exagamglogena autotemcel) er en genetisk modificeret autolog CD34⁺-celleberiget population, som indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC'er), der er redigeret *ex vivo* ved hjælp af CRISPR/Cas9 i den erytroidspecifikke enhancerregion af *BCL11A*-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert patientspecifikt hætteglas med Casgevy indeholder exagamglogena autotemcel i en batchafhængig koncentration af en genetisk modificeret autolog CD34⁺-celleberiget population. Lægemidlet er pakket i et eller flere hætteglas, der samlet indeholder en infusionsvæske, dispersion af en $4-13 \times 10^6$ celler/ml levedygtige CD34⁺-celleberiget population suspenderet i en opløsning med kryokonserveringsmiddel.

Hvert hætteglas indeholder 1,5 til 20 ml infusionsvæske, dispersion.

De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder antallet af hætteglas (se pkt. 6), der skal administreres, er angivet i batchinformationsarket (*lot information sheet*, LIS), der er placeret på indersiden af låget på kryobeholderen, der bruges til transport.

Hjælpestof(fer) med kendt virkning

Dette lægemiddel indeholder 50 mg dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml.

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg natrium pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En gennemsigtig celleinfusionsvæske, dispersion, uden fremmede partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

β-talassæmi

Casgevy er indiceret til behandling af transfusionsafhængig β-talassæmi (TDT) hos patienter i alderen 12 år og ældre, for hvem hæmatopoietisk stamcelle (HSC)-transplantation er velegnet, og hvor en human leukocytantigen (HLA)-matchet beslægtet HSC-donor ikke er tilgængelig.

Seglcellesygdom

Casgevy er indiceret til behandling af svær seglcellesygdom (SCD) hos patienter i alderen 12 år og ældre med tilbagevendende vasookklusive kriser (*vaso-occlusive crises*, VOC'er), for hvem hæmatopoietisk stamcelle (HSC)-transplantation er velegnet, og hvor en human leukocytantigen (HLA)-matchet beslægtet HSC-donor ikke er tilgængelig.

4.2 Dosering og administration

Casgevy skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge med erfaring inden for HSC-transplantation og inden for behandling af patienter med β -hæmoglobinopatis og med uddannelse i administration og behandling af patienter, der behandles med lægemidlet.

Før mobilisering, aferese og myeloablative konditionering påbegyndes, skal det bekræftes, at hæmatopoietisk stamcelletransplantation er egnet til patienten.

Dosering

Casgevy er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis, som indeholder en infusionsvæske, dispersion af levedygtige CD34⁺-celler i et eller flere hætteglas.

Den anbefalede minimumsdosis af Casgevy er 3×10^6 CD34⁺-celler/kg legemsvægt.

Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for yderligere oplysninger vedrørende dosering.

Mobilisering og aferese

Patienter skal gennemgå CD34⁺ HSPC-mobilisering efterfulgt af aferese for at isolere CD34⁺-cellerne til fremstilling af lægemidlet.

CD34⁺-celleopsamlingen til præparatfremstilling skal maksimeres under hver mobiliserings- og aferese cyklus. Udfør to på hinanden følgende dages celleopsamling til præparatfremstilling pr. cyklus, hvis det tolereres klinisk. Der anbefales et samlet opsamlingsmål på mindst 20×10^6 CD34⁺-celler/kg til præparatfremstilling. Indsamlede celler skal sendes til præparatfremstilling, selvom det samlede opsamlingsmål ikke er opnået. Derudover skal der opsamles mindst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg til en reservebeholdning af umodificerede back-up-nødceller. Der kan bruges en tredje celleopsamlingsdag til opnåelse af back-up-nødceller, hvis det er nødvendigt.

Hvis minimumsdosis af Casgevy ikke opnås efter den indledende fremstilling af lægemidlet, skal patienten gennemgå yderligere cyklusser af mobilisering og aferese for at opsamle flere celler til yderligere præparatfremstilling. Der skal gå mindst 14 dage mellem hver mobiliserings- og aferese cyklus.

Back-up-opsamlingen af $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg umodificerede nødceller skal indsamles fra patienten og kryokonserves før myeloablative konditionering og infusion med Casgevy.

De umodificerede celler kan være nødvendige til nødbehandling i et af følgende tilfælde: kompromittering af Casgevy efter påbegyndelse af myeloablative konditionering og før infusion af Casgevy, mislykket neutrofil *engraftment* eller tab af *engraftment* efter infusion med Casgevy.

Se pkt. 5.1 for en beskrivelse af det mobiliseringsprogram, der anvendes i det kliniske studie. Se produktresuméet for mobiliseringslægemidlet/-lægemidlerne før behandling med Casgevy.

β -talassæmi

Før afereseproceduren anbefales det, at patienterne får transfusion af røde blodlegemer (RBC) med det formål at opretholde den totale hæmoglobin (Hb)-koncentration ≥ 11 g/dl.

Seglcellesygdom

Før aferese anbefales det, at patienterne får udskiftning af RBC eller simpel/simple transfusion(er) med det formål at opretholde hæmoglobin S (HbS)-niveauer < 30 % af total Hb, samtidig med at den samlede Hb-koncentration holdes ≤ 11 g/dl.

Sygdomsmodificerende behandlinger (f.eks. hydroxyurinstof/hydroxycarbamid, crizanlizumab, voxelotor) skal seponeres 8 uger før den planlagte start af mobilisering og konditionering.

Granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) må ikke administreres til mobilisering hos patienter med seglcellesygdom.

Konditionering inden behandling

En fuldstændig myeloablativ konditionering skal administreres før infusion af Casgevy. Konditionering må ikke påbegyndes, før det komplette sæt af hætteglas, der udgør den fulde dosis Casgevy, er modtaget på det godkendte behandlingscenter, og tilgængeligheden af back-up-opsamlingen af umodificerede CD34⁺-celler er bekræftet. Se pkt. 5.1 for en beskrivelse af det konditioneringsprogram, der anvendes i det kliniske studie. Se produktresuméet for de(t) myeloablative konditioneringslægemiddel/-lægemidler før behandlingen.

β -talassæmi

Det anbefales, at patienterne opretholder en total Hb-koncentration ≥ 11 g/dl i 60 dage før myeloablativ konditionering.

Seglcellesygdom

Det anbefales, at patienterne får udskiftning af RBC eller simpel/simple transfusion(er) i mindst 8 uger inden påbegyndelsen af myeloablativ konditionering med det formål at opretholde HbS-niveauer < 30 % af total Hb, samtidig med at koncentrationen af total Hb holdes ≤ 11 g/dl. Når udskiftningen af RBC eller simple transfusioner påbegyndes, seponeres sygdomsmodificerende behandlinger (f.eks. hydroxyurinstof/hydroxycarbamid, crizanlizumab, voxelotor).

Jernkelationsbehandling skal stoppes mindst 7 dage før myeloablativ konditionering.

Profylakse for krampeanfald bør også overvejes. Se produktresuméet for det myeloablative konditioneringslægemiddel, der anvendes, for information om lægemiddelinteraktioner.

Profylakse for hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD)/hepatisk sinusformet obstruktionssyndrom bør overvejes i henhold til institutionelle retningslinjer.

Før det myeloablative konditioneringsprogram påbegyndes, skal tilgængeligheden af det komplette sæt hætteglas, der udgør dosen af Casgevy, og umodificerede nødceller bekræftes. Se batchinformationarket (LIS), der fulgte med præparatforsendelsen, for at bekræfte antallet af hætteglas og den samlede dosis Casgevy.

Præmedicinering

Det anbefales, at præmedicinering med paracetamol og diphenhydramin eller tilsvarende lægemidler administreres i henhold til institutionelle retningslinjer før infusion med Casgevy for at reducere risikoen for en infusionsreaktion.

Specielle populationer

Patienter i alderen 35 år og ældre

Casgevy er ikke undersøgt hos patienter > 35 år. Casgevys sikkerhed og virkning hos denne population er ikke klarlagt. Fordelene ved behandling hos den enkelte patient skal afvejes mod risiciene ved HSC-transplantation.

Nedsat nyrefunktion

Casgevy er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, defineret som estimeret glomerulær filtrationshastighed < 60 ml/min/1,73 m². Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Casgevy er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Casgevys sikkerhed og virkning hos patienter < 12 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Patienter, der er seropositive for human immunodefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) eller hepatitis C-virus (HCV)

Casgevy er ikke undersøgt hos patienter med HIV-1, HIV-2, HBV eller HCV. Udfør screening for HIV-1, HIV-2, HBV og HCV og andre smitstoffer i overensstemmelse med lokale retningslinjer før indsamling af celler til produktion. Casgevy må ikke anvendes til patienter med aktiv HIV-1, HIV-2, HBV eller HCV.

Patienter med tidligere HSC-transplantation

Casgevy er ikke undersøgt hos patienter, som tidligere har fået en alloge eller autolog HSC-transplantation. Behandling med Casgevy bør ikke anvendes til disse patienter.

Administration

Casgevy er kun til intravenøs anvendelse.

Efter det myeloablative konditioneringsprogram er gennemført, skal der gå mindst 48 timer inden en infusion med Casgevy. Casgevy skal administreres fra mindst 48 timer og maksimalt 7 dage efter den sidste dosis af myeloablativ konditionering.

Inden optøning og administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på hætteglasset/hætteglassene med Casgevy og den ledsagende dokumentation. Det samlede antal hætteglas skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger i batchinformationsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Casgevy administreres som en intravenøs bolus via et centralt venekateter. Casgevy-infusionen skal gennemføres så hurtigt som muligt og ikke mere end 20 minutter efter optøning. Hvis der leveres mere end ét hætteglas, **skal alle hætteglas administreres**. Hele volumen af hvert hætteglas skal infunderes.

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration, foranstaltninger, der skal tages i tilfælde af utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Casgevy, se pkt. 6.6.

Efter Casgevy-administration

Standardprocedurer for patientovervågning og -behandling efter HSC-transplantation skal følges efter infusion af Casgevy, herunder overvågning af et komplet blodbillede og transfusionsbehov.

Nødvendige blodprodukter inden for de første 3 måneder efter infusion af Casgevy skal bestråles.

Det kan være nødvendigt at genstarte jernkellering efter Casgevy-infusionen. Undgå brug af non-myelosuppressive jernkelatorer i mindst 3 måneder og brug af myelosuppressive jernkelatorer i mindst 6 måneder efter Casgevy-infusionen. Flebotomi kan anvendes i stedet for jernkelation, når det er relevant (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer mod lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler og forsigtighedsregler ved lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering skal overvejes.

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Casgevy er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Casgevy må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og batchinformationsarket (LIS) ikke stemmer overens med patientens identitet.

Overførsel af et smitstof

Selvom Casgevy testes for sterilitet, mykoplasma og endotoksiner, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Casgevy, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og i givet fald yde passende behandling.

Overfølsomhedsreaktioner

Der er potentiale for overfølsomhedsreaktioner med Casgevy, herunder på grund af Cas9. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan forekomme på grund af dimethylsulfoxid (DMSO) eller dextran 40 i Casgevy. Patienterne skal observeres tæt under og efter infusionen. Vitale værdier (blodtryk, puls og iltmætning) og forekomst af eventuelle symptomer skal overvåges før start på infusionen og ca. hvert 30. minut fra infusion af det første hætteglas med Casgevy til 2 timer efter infusion af det sidste hætteglas med Casgevy.

Mulig mislykket neutrofil *engraftment*

Mislykket neutrofil *engraftment* er en mulig risiko ved hæmatopoietisk stamcelletransplantation, defineret som manglende opnåelse af neutrofil *engraftment* efter Casgevy-infusion, hvor anvendelse af umodificerede CD34⁺-nøddceller er nødvendig. Patienterne skal overvåges for absolutte neutrofilantal (ANC), og infektioner skal behandles i henhold til standardretningslinjer og en medicinsk vurdering. I

tilfælde af mislykket neutrofil *engraftment* skal patienterne infunderes med CD34⁺-nødceller (se pkt. 4.8).

Forsinket trombocyt *engraftment*

Der er observeret længere mediane trombocyt *engraftment*-tider ved behandling med Casgevy sammenlignet med allogen HSC-transplantation. Der er en øget risiko for blødning, indtil der er opnået trombocyt *engraftment*.

Patienterne bør overvåges for blødning i henhold til standardretningslinjer og en medicinsk vurdering. Der skal udføres hyppige målinger af trombocytallet, indtil der er opnået trombocyt *engraftment* og trombocytnormalisering. Bestemmelse af antallet af blodlegemer og andre passende tests skal udføres, når der opstår kliniske symptomer, der tyder på blødning (se pkt. 4.8).

Risiko for utilstrækkelig mobilisering/aferese hos patienter med SCD

Patienter med SCD kan have behov for flere cyklusser med mobilisering og aferese sammenlignet med patienter med TDT og har større risiko for utilstrækkelig mobilisering/aferese. Se pkt. 4.2 vedrørende det anbefalede samlede CD34⁺-celleopsamlingsmål. Se pkt. 5.1 for oplysninger om det gennemsnitlige antal mobiliserings- og aferesecyklusser og de samlede seponeringsrater.

Genredigeringsrelateret onkogenese

Der er ikke indberettet tilfælde af myelodysplasi, leukæmi eller lymfom i kliniske studier med Casgevy. Genredigeringsrelateret onkogenese er en teoretisk risiko. Efter behandling med Casgevy skal patienterne overvåges mindst årligt (herunder komplet blodbillede) i 15 år. Hvis der detekteres myelodysplasi, leukæmi eller lymfom, skal den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes for at fastlægge passende analyseprøver.

Risikoen for utilsigtet *off-target*-redigering i en persons redigerede CD34⁺-celler kan ikke udelukkes. En søgning omfattende hele det humane genom identificerede *off-target*-redigering i et enkelt variantsted. Varianten blev identificeret i 3,3 % (3/91) af de analyserede patientprøver (redigerede CD34⁺-celler). Det aktuelt identificerede *off-target*-sted er placeret i et intron af et gen, der ikke udtrykkes i hæmatopoietiske celler, så der forventes ingen uønskede virkninger (se pkt. 5.3).

Immunogenicitet

Der er ikke observeret immunmedierede reaktioner i kliniske studier med Casgevy. Det er ukendt, om tidligere dannede antistoffer mod Cas9, inklusive efter en nylig *Streptococcus pyogenes*-infektion, kan medføre immunmedierede reaktioner og/eller clearance af celler med residual-Cas9.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Casgevy må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Langtidsopfølgning

Patienterne skal overvåges årligt (herunder komplet blodbillede) i henhold til standardretningslinjer og medicinsk vurdering. Patienterne forventes at deltage i en langtidsopfølgning for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Casgevy.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 5,3 mg til 70 mg natrium pr. hætteglas. Dette svarer til 0,3 til 4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemedelinteraktionen med lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering skal overvejes.

Der er ikke udført formelle lægemedelinteraktionsstudier. Casgevy forventes ikke at interagere med hepatisk cytokrom P-450-familien af enzymer eller lægemiddeltransportører.

Anvendelse af hydroxyurinstof/hydroxycarbamid skal seponeres mindst 8 uger før start af mobilisering og konditionering. Der er ingen erfaring med anvendelse af hydroxyurinstof/hydroxycarbamid efter infusion af Casgevy.

Seponer brugen af voxelotor og crizanlizumab mindst 8 uger før start af mobilisering og konditionering, da deres interaktionspotentiale med lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering er ukendt.

Jernkelatorer skal seponeres mindst 7 dage før initiering af myeloablativ konditionering på grund af potentiel interaktion med konditioneringslægemidlet. Nogle jernkelatorer er myelosuppressive. Undgå brug af ikke-myelosuppressive jernkelatorer i mindst 3 måneder og brug af myelosuppressive jernkelatorer i mindst 6 måneder efter infusion af Casgevy. Flebotomi kan anvendes i stedet for jernkelation, når det er relevant.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med Casgevy er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst 6 uger før starten af konditioneringsregimerne, under behandlingen med Casgevy og indtil hæmatologisk bedring efter behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention til mænd og kvinder

En negativ serumgravitetstest skal bekræftes før starten af hver mobiliseringscyklus og bekræftes på ny før myeloablativ konditionering. Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en præcis anbefaling om varigheden af prævention efter behandling med Casgevy. Fertile kvinder og mænd, der er i stand til at gøre en kvinde gravid, skal anvende en sikker præventionsmetode fra start af mobiliseringen til mindst 6 måneder efter administration af myeloablativ konditionering. Se også produktresuméet for lægemidlet til myeloablativ konditionering.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af exagamglogenaucel til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsforsøg hos dyr med exagamglogenaucel for at vurdere, om det kan forårsage fosterskader, hvis det gives til en gravid kvinde. Det er ukendt, om exagamglogenaucel har potentiale til at blive overført til fosteret. Casgevy må ikke administreres under graviditeten på grund af risikoen forbundet med myeloablativ konditionering. Graviditet efter infusion med Casgevy bør drøftes med den behandlende læge (se vejledning om prævention ovenfor).

Amning

Det er ukendt, om exagamglogenaucel udskilles i human mælk eller overføres til det ammede barn. Der foreligger ingen data.

Se produktresuméet/-resuméerne for lægemidlet/lægemedlerne til mobilisering og myeloablativ konditionering for vejledning i deres anvendelse under amning. På grund af de potentielle risici forbundet med myeloablativ konditionering skal amning ophøre under konditionering.

Beslutningen om at amme efter behandling med Casgevy bør drøftes med den behandlende læge, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet versus eventuelle uønskede hændelser fra Casgevy eller fra moderens underliggende tilstand.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af exagamlogenaucotemcel på fertiliteten hos mennesker. Virkningen på fertiliteten hos hanner og hunner i dyreforsøg er ikke blevet evalueret. Der foreligger data om risikoen for infertilitet ved myeloablative konditionering. Det anbefales derfor at overveje fertilitetsbevarende muligheder, såsom kryokonservering af sæd eller æg, før behandling, hvis det er muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Casgevy påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Virkningen af lægemidler til mobilisering og myeloablative konditionering på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner skal tages i betragtning.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Casgevys sikkerhed blev evalueret i to åbne studier med en enkelt arm (studie 111 og studie 121) og et langtidsopfølgningsstudie (studie 131), hvor 97 unge og voksne patienter med TDT eller SCD blev behandlet med Casgevy.

Forud for behandling med Casgevy blev der udført perifer blodmobilisering med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og plerixafor hos patienter med TDT og kun med plerixafor hos patienter med SCD, efterfulgt af aferese og myeloablative konditionering med busulfan.

Sikkerhedsprofilen var generelt i overensstemmelse med den, der forventes ved myeloablative konditionering med busulfan og HSC-transplantation efter mobilisering og aferese.

Den mediane (min; maks) varighed af opfølgning efter administration af Casgevy var 22,8 (2,1; 51,1) måneder hos patienter med TDT (N=54) og 17,5 (1,2; 46,2) måneder hos patienter med SCD (N=43).

Alvorlige bivirkninger, der blev tilskrevet Casgevy, forekom hos 2 (3,7 %) patienter med TDT: 1 (1,9 %) patient med hæmofagocytisk lymfocytose, akut respiratorisk *distress*-syndrom, idiopatisk pneumonisyndrom og hovedpine, 1 (1,9 %) patient med forsinket *engraftment* og trombocytopeni. Ingen patienter med SCD havde alvorlige bivirkninger, der kunne tilskrives Casgevy.

En livstruende alvorlig bivirkning i form af cerebellar blødning forekom hos 1 (1,9 %) patient med TDT og blev tilskrevet myeloablative konditionering med busulfan.

1 (2,3 %) patient med SCD døde på grund af en COVID19-infektion og efterfølgende respirationssvigt. Hændelsen var ikke relateret til Casgevy.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA organsystemklasse og hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger anføres først.

Tabel 1, 2, 3 og 4 er lister over bivirkninger, der tilskrives hhv. mobilisering/aferease med G-CSF og plerixafor, mobilisering/aferease kun med plerixafor, myeloablativ konditionering med busulfan og Casgevy, som patienter med TDT og SCD oplevede i kliniske studier med Casgevy.

Tabel 1: Bivirkninger tilskrevet mobilisering/aferease hos patienter med TDT, der fik G-CSF og plerixafor (N=59)

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem		Leukocytose, trombocytopeni
Metabolisme og ernæring		Hypokaliæmi
Nervesystemet	Hovedpine	
Luftveje, thorax og mediastinum		Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, oral hypoæstesi
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter *	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter, pyreksi

* Muskuloskeletale smerter omfattede rygsmerter, knoglesmerter, muskuloskeletale brystsmarter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmarter, smerter i ekstremiteterne.

Tabel 2: Bivirkninger tilskrevet mobilisering/aferease hos patienter med SCD, der fik plerixafor (N=58)

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem		Seglcelleanæmi med krise
Metabolisme og ernæring		Hyperfosfatæmi, hypomagnesæmi
Nervesystemet	Hovedpine	
Luftveje, thorax og mediastinum		Akut brystsyndrom
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter *, kvalme, opkastning	Diarré
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter †	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter, træthed

* Abdominalsmerter inkluderede øvre abdominalsmerter.

† Muskuloskeletale smerter omfattede rygsmerter, knoglesmerter, brystsmarter, nakkesmerter, ikke-kardielle brystsmarter og smerter i ekstremiteterne.

Tabel 3: Bivirkninger tilskrevet myeloablativ konditionering med busulfan hos patienter med TDT og SCD (N=97) *

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Pneumoni, sepsis, <i>Klebsiella</i> -sepsis, oral candidiasis, follikulitis

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni, febril neutropeni, neutropeni, anæmi, lymfopeni †, leukopeni	Pancytopeni, reticulocytopeni, splenomegali
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit, hypokaliæmi, hyperfosfatæmi, hypomagnesæmi, væskeretention, hypofosfatæmi	Hypoalbuminæmi, hypocalcæmi
Nervesystemet	Hovedpine	Cerebellar blødning, hydrocephalus, perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, neuralgi, dysgeusi
Øjne		Sløret syn, tørre øjne
Hjerte		Takykardi
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hedeture
Luftveje, thorax og mediastinum	Epistaxis, orofaryngeal smerte	Åndedrætssvigt, idiopatisk pneumonisyndrom, hypoksi, dyspnø, hoste
Mave-tarm-kanalen	Mukositis ‡, kvalme, opkastning, mavesmerter §, diarré, forstoppelse, gastritis	Colitis, dyspepsi, gingivablødning, gastroøsofageal reflukssygdom, hæmatemese, øsofagitis, dysfagi, gastrointestinal inflammation, hæmatochezi, mundsår
Lever og galdeveje	Veno-okklusiv leversygdom, hyperbilirubinæmi, forhøjet alaninaminotransferase	Forhøjet aspartataminotransferase, hepatomegali, forhøjet gammaglutamyltransferase
Hud og subkutane væv	Pigmenteringsforstyrrelse #, hudeksfoliation, alopeci, petekkier, tør hud, udslæt **	Pruritus, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ††	Artralgi
Nyrer og urinveje		Dysuri, hæmaturi
Det reproduktive system og mammae		Amenorré, blødning mellem menstruationer, vulvovaginale smerter, dysmenorré, uregelmæssig menstruation, præmatur overgangsalder
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi, træthed	Smerter
Undersøgelser	Vægttab	Forhøjet international normaliseret ratio, forhøjet C-reaktivt protein, vægtøgning

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Skade, forgiftning, proceduremæssige komplikationer		Forsinket <i>engraftment</i> , subkutant hæmatom, hudabrasion, hudlaceration

* Hyppigheden er baseret på den højeste forekomst fra studie 111 hos patienter med TDT eller fra studie 121 hos patienter med SCD.

† Lymfopeni omfattede nedsat antal CD4-lymfocytter og nedsat lymfocytaltal.

‡ Mukositis omfattede anal inflammation, slimhindeinflammation, faryngeal inflammation og stomatitis.

§ Abdominal smerter omfattede abdominalt ubehag, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominal ømhed og epigastrisk ubehag.

Pigmenteringsforstyrrelse omfattede neglepigmentering, hyperpigmentering af huden og hypopigmentering af huden.

** Udslæt omfattede dermatitis, erytematøst udslæt, makulært udslæt, makupapuløst udslæt og papuløst udslæt.

†† Muskuloskeletale smerter omfattede rygsmerter, knoglesmerter, brystsmerter og smerter i ekstremiteterne.

Tabel 4: Bivirkninger tilskrevet Casgevy hos patienter med TDT og SCD (N=97) *

Systemorganklasse (SOC)	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Lymfopeni ^{†,‡}	Trombocytopeni [†] , neutropeni [†] , anæmi [†] , leukopeni [†]
Immunsystemet		Hæmofagocytisk lymfohistiocytose
Metabolisme og ernæring		Hypocalcæmi [†]
Nervesystemet		Hovedpine [†] , paræstesi
Hjerte		Takykardi [†]
Luftveje, thorax og mediastinum		Akut respiratorisk distress-syndrom, idiopatisk pneumonisyndrom [†] , epistaxis [†]
Hud og subkutane væv		Udslæt ^{†,§} , petekkier [†]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Kulderystelser [†] , pyreksi [†]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Forsinket <i>engraftment</i> [†] , infusionsrelaterede reaktioner [#]

* Hyppigheden er baseret på den højeste forekomst fra studie 111 hos patienter med TDT eller fra studie 121 hos patienter med SCD.

† Mindst én hændelse blev også tilskrevet myeloablativ konditionering med busulfan.

‡ Lymfopeni omfattede nedsat antal CD4-lymfocytter og nedsat lymfocytaltal.

§ Udslæt omfattede dermatitis.

Infusionsrelaterede reaktioner omfattede kulderystelser, sinustakykardi og takykardi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombocyt *engraftment*

Trombocyt *engraftment* blev defineret som 3 på hinanden følgende målinger af trombocytaltal $\geq 20 \times 10^9/l$ hos patienter med TDT og 3 på hinanden følgende målinger af trombocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$ hos patienter med SCD opnået på 3 forskellige dage efter Casgevy-infusion uden administration af trombocyttransfusioner i 7 dage. Alle patienterne opnåede trombocyt *engraftment*.

I studie 111 var mediantiden (min; maks) til trombocyt *engraftment* hos patienter med TDT 44 (20; 200) dage (n=53), og én tilbageværende patient opnåede trombocyt *engraftment* efter tidspunktet for interimanalysen. Mediantiden (min; maks) til trombocyt *engraftment* var 45 (20; 199) dage hos unge patienter og 40 (24; 200) dage hos voksne patienter. Patienter uden en milt havde en tidligere mediantid til trombocyt *engraftment* end patienter med en intakt milt. Mediantiden (min; maks) til trombocyt *engraftment* var 34,5 (20; 78) dage hos patienter uden en milt og 46 (27; 200) dage hos patienter med en intakt milt.

I studie 121 var mediantiden (min; maks) til trombocyt *engraftment* for patienter med SCD 35 (23; 126) dage (n=43). Mediantiden (min; maks) til trombocyt *engraftment* var 44,5 (23; 81) dage hos unge patienter og 32 (23; 126) dage hos voksne patienter.

Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem blødningshændelser og tiden til trombocyt *engraftment* efter behandling med Casgevy.

Neutrofil *engraftment*

Neutrofil *engraftment* blev defineret som 3 på hinanden følgende målinger af absolut neutrofilantal (ANC) ≥ 500 celler/ μ l på 3 forskellige dage efter Casgevy-infusion uden nødbehandling med de umodificerede CD34⁺-celler. Alle patienter opnåede neutrofil *engraftment*, og ingen patienter fik nødbehandling med CD34⁺-celler.

I studie 111 var mediantiden (min; maks) til neutrofil *engraftment* hos patienter med TDT 29 (12; 56) dage (n=54). Mediantiden (min; maks) til neutrofil *engraftment* var 31 (19; 56) dage hos unge patienter og 29 (12; 40) dage hos voksne patienter.

I studie 121 var mediantiden (min; maks) til neutrofil *engraftment* hos patienter med SCD 27 (15; 40) dage (n=43). Mediantiden (min; maks) til neutrofil *engraftment* var 28 (24; 40) dage hos unge patienter og 26 (15; 38) dage hos voksne patienter.

Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem infektioner og tiden til neutrofil *engraftment*.

Pædiatrisk population

Casgevys sikkerhed blev evalueret hos 31 unge patienter i alderen 12 til under 18 år med TDT eller SCD. Medianalderen (min; maks) for unge TDT-patienter var 14 (12; 17) år, og for SCD-patienter var den 15 (12; 17) år. Den mediane (min; maks) varighed af opfølgningen var 19,6 (2,1; 26,6) måneder for unge TDT-patienter og 14,7 (2,5; 18,7) måneder for unge SCD-patienter. Sikkerhedsprofilen var generelt ens blandt unge og voksne patienter. *Engraftment*-tiderne var sammenlignelige hos unge og voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, andre hæmatologiske midler, ATC-kode: B06AX05

Virkningsmekanisme

Casgevy er en celleterapi bestående af autologe CD34⁺ HSPC'er redigeret *ex vivo* ved hjælp af CRISPR/Cas9-teknologi. Det yderst specifikke guide-RNA gør det muligt for CRISPR/Cas9 at lave et præcist DNA-dobbeltstrengsbrud i det kritiske transkriptionsfaktorbindingssted (GATA1) i den erytroidspecifikke enhancerregion af *BCL11A*-genet. Som et resultat af redigeringen ødelægges

GATA1-bindingen irreversibelt, og BCL11A-ekspressionen reduceres. Den reducerede BCL11A-ekspression fører til en stigning i γ -globinekspression og føtal hæmoglobin (HbF)-proteinproduktion i erytroidceller, hvilket imødekommer det fraværende globin ved transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) og det afvigende globin ved seglcellesygdom (SCD), som er de underliggende årsager til sygdommene. Hos patienter med TDT forventes γ -globinproduktionen at korrigere ubalancen mellem α -globin og non- α -globin og derved reducere ineffektiv erythropoiese og hæmolyse og øge de totale hæmoglobinniveauer. Hos patienter med svær SCD forventes HbF-ekspression at reducere intracellulær HbS-koncentration, hvilket forhindrer RBC i at blive seglformede.

Klinisk virkning og sikkerhed

Casgevys virkning blev evalueret hos unge og voksne patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) eller seglcellesygdom (SCD) i to åbne studier med én arm (studie 111 og studie 121) og et langtidsopfølgningsstudie (studie 131).

Transfusionsafhængig β -talassæmi

Studie 111 er et igangværende åbent, multicenterstudie med én arm til evaluering af Casgevys sikkerhed og virkning hos voksne og unge patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi. Efter 24 måneders opfølgning i studie 111 var gennemført, blev patienterne inviteret til at deltage i studie 131, et igangværende langtidsstudie af sikkerhed og virkning.

Patienterne var egnede til studiet, hvis de i de 2 år forud for inklusion havde haft et behov for transfusioner med RBC på mindst 100 ml/kg/år eller 10 enheder/år. Patienterne skulle også have en Lansky eller Karnofsky præstationsscore på ≥ 80 %.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde en tilgængelig HLA-matchet relateret HSC-donor. Patienter, der havde kraftigt forhøjet jern i hjertet (dvs. patienter med hjerte-T2* under 10 msek på magnetisk resonansscanning [MR-scanning]), eller fremskreden leversygdom, blev ekskluderet fra studiet. En MR-scanning af leveren blev udført på alle patienter. Patienter med resultater fra MR-scanningen, der viste et jernindhold i leveren ≥ 15 mg/g, gennemgik leverbiopsi til yderligere evaluering. Patienter med leverbiopsier, der viste *bridging* fibrose eller cirrose, blev ekskluderet.

Af de 59 patienter, som påbegyndte mobilisering i studie 111, afbrød 3 patienter (5,1 %) studiet før infusion med Casgevy, alle på grund af tilbagetrækning af samtykke.

De vigtigste demografi- og *baseline*-karakteristika er vist i tabel 5 for (1) alle patienter, der var indskrevet i studie 111, og (2) alle patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 111.

Tabel 5: Studie 111 demografi- og *baseline*-karakteristika

Demografi- og sygdomskarakteristika	Casgevy Indskrevne patienter (N=59) [§]	Casgevy Patienter, der modtog infusion [†] (N=54)
Alder (år), n (%)		
Voksne (≥ 18 og ≤ 35 år)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Unge (≥ 12 og < 18 år)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Alle aldre (≥ 12 og ≤ 35 år)		
Median (min; maks)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Køn, n (%)		
Hunkøn	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Hankøn	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)

Demografi- og sygdomskarakteristika	Casgevy Indskrevne patienter (N=59) §	Casgevy Patienter, der modtog infusion † (N=54)
Race, n (%)		
Asiat	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Hvid	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Multiracial	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Andet	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Ikke indsamlet	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotype, n (%)		
β ⁰ /β ⁰ -lignende †	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Non-β ⁰ /β ⁰ -lignende	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Annualiseret transfusionsvolumen af RBC ved <i>baseline</i> (ml/kg)		
Median (min; maks)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Annualiserede transfusionsepisoder med RBC ved <i>baseline</i>		
Median (min; maks)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Milt intakt, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Jernkoncentration i leveren ved <i>baseline</i> (mg/g)		
Median (min; maks)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
<i>Baseline</i> hjerte-jern T2* (msek)		
Median (min; maks)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
<i>Baseline</i> serum-ferritin (pmol/l)		
Median (min; maks)	3100,9 (584,2; 10837,3)	3115,5 (584,2; 10837,3)

§ N er det samlede antal indskrevne patienter, der underskrev samtykkeerklæringen.

† Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023, hvor 54 patienter havde fået administreret Casgevy, og 2 patienter ventede på Casgevy-infusionen.

‡ Lav eller ingen endogen β-globinproduktion (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 og IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilisering og aferese

For at opretholde en total Hb-koncentration ≥ 11 g/dl gennemgik patienter transfusioner med RBC før mobilisering og aferese og fortsatte med at få transfusioner indtil påbegyndelse af myeloablativ konditionering.

For at mobilisere stamceller til aferese fik patienterne i studie 111 administreret granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Patienter, der havde en milt, fik administreret en planlagt dosis på 5 mikrog/kg G-CSF ca. hver 12. time via intravenøs eller subkutan injektion i 5 til 6 dage. Splenektomerede patienter fik administreret en planlagt dosis på 5 mikrog/kg G-CSF én gang dagligt i 5 til 6 dage. Dosis blev øget til hver 12. time hos splenektomerede patienter, hvis der ikke var nogen stigning i antallet af hvide blodlegemer (*white blood cells*, WBC) eller CD34⁺-tallet i perifert blod. Efter 4 dages administration af G-CSF fik alle patienter plerixafor med en planlagt dosis på 0,24 mg/kg administreret via subkutan injektion ca. 4 til 6 timer før hver planlagt aferese. Aferesen blev udført i op til 3 på hinanden følgende dage for at nå målet for indsamlingen af celler til produktion og til de umodificerede CD34⁺-nødceller. Det gennemsnitlige (SD) og mediane (min; maks) antal mobiliserings- og aferesecykler, der var nødvendigt til produktion af Casgevy og til indsamling af CD34⁺-nødceller, var henholdsvis 1,3 (0,7) og 1 (1; 4).

Konditionering inden behandling

Alle patienter fik fuld myeloablativ konditionering med busulfan før behandling med Casgevy. Busulfan blev administreret i 4 på hinanden følgende dage intravenøst via et centralt venekateter ved en planlagt startdosis på 3,2 mg/kg/dag én gang dagligt eller 0,8 mg/kg hver 6. time. Busulfans plasmaniveauer blev målt ved seriel blodprøvetagning, og dosis blev justeret for at opretholde eksponeringen inden for målområdet. Ved dosering én gang dagligt var den kumulative fire-dages

måleksponeering for busulfan 82 mg*t/l (interval: 74 til 90 mg*t/l) svarende til AUC_{0-24t} på 5000 µM*min (interval: 4500 til 5500 µM*min). Ved dosering hver 6. time var den kumulative fire-dages måleksponeering for busulfan 74 mg*t/l (interval: 59 til 89 mg*t/l) svarende til AUC_{0-6t} på 1125 µM*min (interval: 900 til 1350 µM*min).

Alle patienter fik profylakse mod krampeanfald med andre midler end phenytoin, før konditionering med busulfan blev påbegyndt. Phenytoin blev ikke anvendt til profylakse mod krampeanfald på grund af dets induktion af cytokrom P-450 og den deraf følgende øgede *clearance* af busulfan.

Profylakse mod hepatisk veno-okklusiv sygdom (*veno-occlusive disease*, VOD)/hepatisk sinusoidalt obstruktionssyndrom blev administreret i henhold til institutionelle retningslinjer.

Casgevy-administration

Patienterne fik Casgevy ved en median (min; maks) dosis på 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺-celler/kg som en intravenøs infusion. Alle patienter fik en antihistamin og et antipyretisk middel før infusion af Casgevy.

Efter Casgevy-administration

G-CSF burde ikke anvendes inden for de første 21 dage efter infusion af Casgevy. Da Casgevy er en autolog behandling, var immunundertrykkende midler ikke nødvendige efter indledende myeloablativ konditionering.

Virkningsresultater – β-talassæmi

Der blev udført en interimanalyse (IA) med 42 patienter, der havde fået administration af Casgevy og var egnede til den primære virkningsanalyse. Det primære virkningssæt (*primary efficacy set*, PES) blev defineret som alle forsøgspersoner, der var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. På tidspunktet for interimanalysen var der indskrevet 59 patienter, og 54 patienter havde fået administration af Casgevy. Den mediane (min; maks) samlede opfølgingsvarighed var 22,8 (2,1; 51,1) måneder fra tidspunktet for infusion af Casgevy.

Virkningen af Casgevy blev vurderet ud fra evaluering af patienter med mindst 16 måneders opfølgning. Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede transfusionsuafhængighed i 12 på hinanden følgende måneder (TI12), defineret som opretholdelse af vægtet gennemsnitlig Hb ≥ 9 g/dl uden transfusioner af RBC i mindst 12 på hinanden følgende måneder på et hvilket som helst tidspunkt inden for de første 24 måneder efter Casgevy-infusion i studie 111, evalueret med start 60 dage efter den sidste transfusion af RBC til posttransplantationsstøtte eller til TDT-sygdomsbehandling.

Virkningsdata præsenteres i tabel 6 og tabel 7. Tabel 6 viser det primære endepunkt for (1) alle patienter indskrevet i studie 111 og (2) alle patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 111. Tabel 7 viser sekundære endepunkter for patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 111.

Tabel 6: Primært virkningsresultat for patienter med TDT

Primært endepunkt	Casgevy Indskrevne patienter * (N=45) †	Casgevy Patienter, der modtog infusion * (N=42) ‡
Andel af patienter, der opnåede TI12 § n (%) (95 % CI)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

* Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023.

† N er det samlede antal indskrevne patienter, der underskrev samtykkeerklæringen, og omfatter ikke patienter, der ventede på at modtage Casgevy på analysetidspunktet, eller patienter, der endnu ikke var evaluerbare for det primære virkningsendepunkt.

‡ N er det samlede antal patienter i det primære virkningssæt (PES), en delmængde af det fuldstændige analysesæt (FAS). PES blev defineret som alle forsøgspersoner, der havde modtaget Casgevy-infusion og var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. Forsøgspersoner, som havde mindre end 16 måneders opfølgning som følge af død eller seponering på grund af Casgevy-relaterede bivirkninger, eller som kontinuerligt fik transfusioner med RBC i mere end 12 måneder efter Casgevy-infusion, blev også inkluderet i dette sæt.

[§] TI12 er defineret som opretholdelse af vægtet gennemsnitlig Hb ≥ 9 g/dl uden transfusioner af RBC i mindst 12 på hinanden følgende måneder på et hvilket som helst tidspunkt efter infusion af Casgevy. Evalueringen af TI12 starter 60 dage efter sidste transfusion af RBC til posttransplantationsstøtte eller til TDT-sygdomsbehandling.

Tabel 7: Sekundære virkningsresultater for patienter med TDT

Sekundære endepunkter	Casgevy Patienter, der modtog infusion * (N=42) [†]
Varighed af transfusionsuafhængig periode hos patienter, der opnåede TI12 (måneder)	
n	39
Median (min; maks)	22,3 (13,5; 48,1)
Total Hb (g/dl)	
ved måned 6	
n	42
Gennemsnit (SD)	12,1 (2,0)
ved måned 24	
n	23
Gennemsnit (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
ved måned 6	
n	42
Gennemsnit (SD)	10,8 (2,8)
ved måned 24	
n	23
Gennemsnit (SD)	11,5 (2,7)

* Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023.

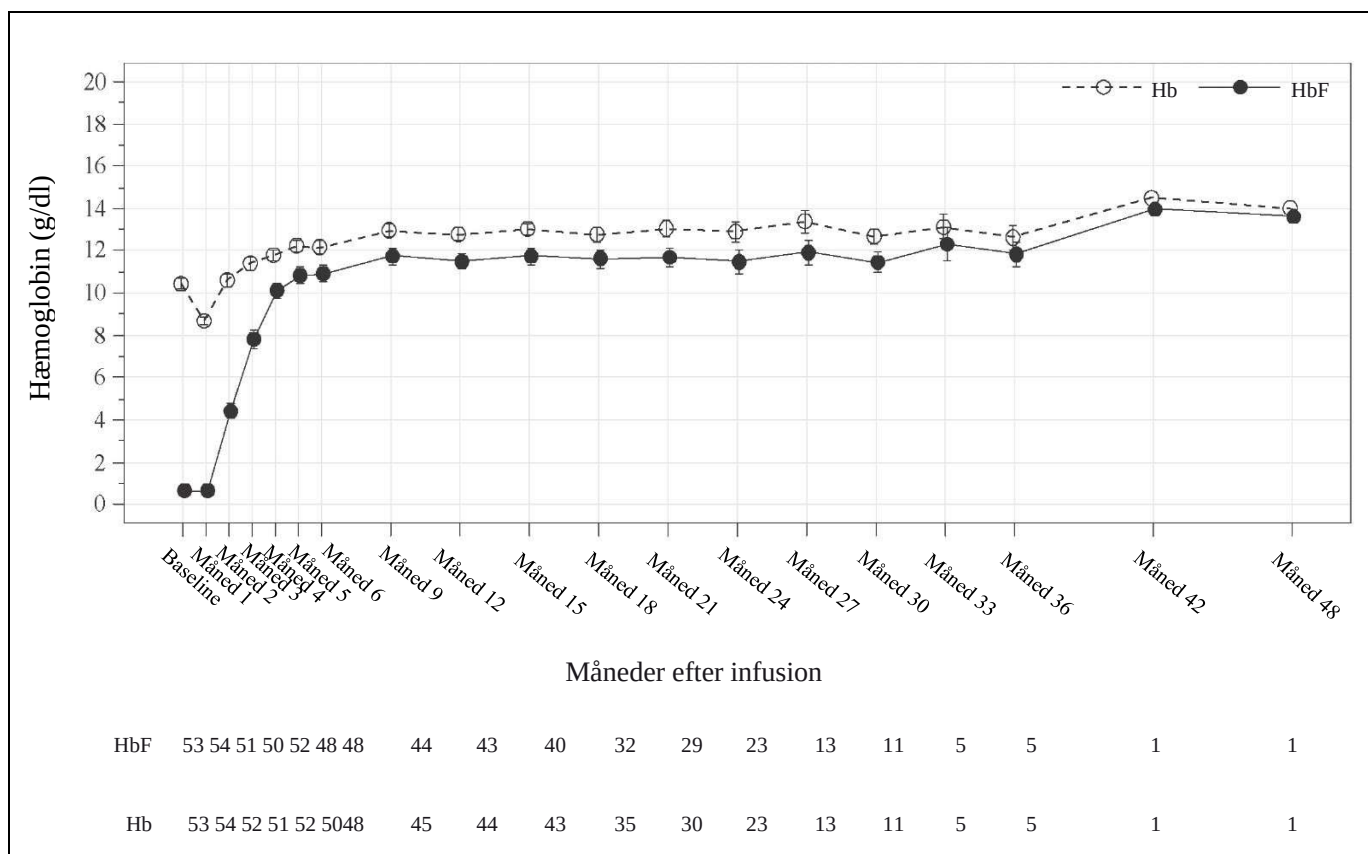
[†] N er det samlede antal patienter i det primære virkningssæt (PES), en delmængde af det fuldstændige analysesæt (FAS). PES blev defineret som alle forsøgspersoner, der havde modtaget Casgevy-infusion og var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. Forsøgspersoner, som havde mindre end 16 måneders opfølgning som følge af død eller seponering på grund af Casgevy-relaterede bivirkninger, eller som kontinuerligt fik transfusioner med RBC i mere end 12 måneder efter Casgevy-infusion, blev også inkluderet i dette sæt.

SD: Standardafvigelse

Alle patienter, der opnåede TI12, forblev transfusionsuafhængige med en median (min; maks) varighed af transfusionsuafhængighed på 22,3 (13,5; 48,1) måneder og normale vægtede gennemsnitlige totale Hb-niveauer (gennemsnit [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Median (min; maks) tid til sidste transfusion med RBC for patienter, der opnåede TI12, var 28 (11; 91) dage efter infusion af Casgevy. Tre patienter opnåede ikke TI12. Disse patienter havde reduktioner i hyppigheden af transfusioner med røde blodlegemer over tid og stoppede derefter med at få transfusioner fra 12,2 til 21,6 måneder efter Casgevy-infusionen i overensstemmelse med en generelt langsommere hæmatopoietisk restitution.

Niveauer af total Hb (g/dl) og HbF (g/dl) som funktion af tiden er vist i figur 1 for alle patienter, der fik Casgevy til behandling af β -talassæmi.

Figur 1: Gennemsnitlige niveauer af total Hb (g/dl) og HbF (g/dl) som funktion af tiden hos patienter med TDT



Gennemsnitsværdier er afbildet på linjen, værdier for gennemsnit + standardfejl (SE) og gennemsnit $\div$ SE er afbildet som søjler ved hvert besøg. Antallet af patienter med tilgængelige værdier ved de pågældende besøg er vist under figuren.

Stigninger i gennemsnitlige (SD) niveauer af total Hb og HbF blev observeret så tidligt som ved måned 3 efter infusionen med Casgevy, og stigningerne fortsatte til hhv. 12,2 (2,0) g/dl og 10,9 (2,7) g/dl ved måned 6. Efter måned 6 blev niveauerne af total Hb og HbF opretholdt, idet HbF udgjorde ≥ 88 % af total Hb.

Alle patienter, der opnåede TI12 i studie 111 (n=39), havde normale (28/39 patienter, 71,8 %) eller næsten normale (11/39 patienter, 28,2 %) vægtede gennemsnitlige totale Hb-niveauer. Patienterne med næsten normale vægtede gennemsnitlige totale Hb-niveauer omfattede 6 mænd og 5 kvinder med vægtet gennemsnitligt totalt Hb henholdsvis inden for $< 0,1$ til 0,7 g/dl og inden for $< 0,4$ til 1,4 g/dl af WHO's alders- og kønsafhængige referencetærskel.

Undergruppeanalyser, der evaluerede virkningerne i undergrupper efter alder, køn, race eller genotype for transfusionsrelaterede endepunkter og hæmatologiske parametre, tydede ikke på forskelle på grund af disse faktorer.

Seglcellesygdom

Studie 121 er et igangværende åbent multicenterstudie med én arm til evaluering af Casgevys sikkerhed og virkning hos voksne og unge patienter med svær seglcellesygdom. Efter afslutningen af 24 måneders opfølgning i studie 121 blev patienterne inviteret til at deltage i studie 131, et igangværende langtidsstudie af sikkerhed og virkning.

Patienterne var egnede til studiet, hvis de havde haft mindst 2 hændelser med svær vasookklusiv krise (VOC) om året i de 2 år før screeningen, der blev defineret som:

- Akut smertehændelse, der krævede et besøg på et lægecenter og administration af smertestillende medicin (opioider eller intravenøse non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]) eller transfusioner af RBC
- Akut brystsyndrom
- Priapisme, der varede > 2 timer og krævede et besøg på et lægecenter
- Miltsekvistrering.

Patienter med Hb^{S/S}-, Hb^{S/β⁰}- og Hb^{S/β⁺}-genotyper var egnede til inklusion. Patienterne skulle endvidere have en Lansky eller Karnofsky præstationsscore på ≥ 80 %.

Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde en tilgængelig HLA-matchet relateret HSC-donor. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde fremskreden leversygdom, tidligere ubehandlet Moyamoyas sygdom eller tilstedeværelse af Moyamoyas sygdom, der efter investigatorens mening gav patienten risiko for blødning. Patienter i alderen 12 til 16 år skulle have normal transkraniel doppler (TCD), og patienter i alderen 12 til 18 år blev ekskluderet, hvis de havde en anamnese med abnorm TCD i den midterste hjernearterie og den indre carotisarterie.

Af de 58 patienter, der påbegyndte mobilisering i studie 121, afbrød 11 patienter (19,0 %) studiet efter påbegyndelse af mobilisering og aferese og før administration af Casgevy. Seks patienter (10,3 %) opnåede ikke minimumsdosis. Fem patienter (8,6 %) ophørte på grund af manglende overholdelse, tilbagetrukket samtykke, eller fordi de ikke længere opfyldte egnethedskravene.

De vigtigste demografi- og baselinekarakteristika er vist i tabel 8 nedenfor for (1) alle patienter indskrevet i studie 121 og (2) alle patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 121.

Tabel 8: Studie 121 demografi- og baseline-karakteristika

Demografi- og sygdomskarakteristika	Casgevy Indskrevne patienter (N=63) *	Casgevy Patienter, der modtog infusion (N=43) †
Alder (år), n (%)		
Voksne (≥ 18 og ≤ 35 år)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Unge (≥ 12 og < 18 år)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Alle aldre (≥ 12 og ≤ 35 år)		
Median (min; maks)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Køn, n (%)		
Hankøn	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Hunkøn	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Race, n (%)		
Sort eller afroamerikaner	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Hvid	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Andet	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotype, 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 %)
Annualiseret hyppighed af svære VOC'er i de 2 år før inklusion (hændelser/år)		
Median (min; maks)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)

Demografi- og sygdomskarakteristika	Casgevy Indskrevne patienter (N=63) *	Casgevy Patienter, der modtog infusion (N=43) †
Annualiseret indlæggelseshyppighed på grund af svære VOC'er i de 2 år før inklusion (hændelser/år) Median (min; maks)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Annualiseret varighed af hospitalsindlæggelse på grund af svære VOC'er i de 2 år før inklusion (dage/år) Median (min; maks)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Annualiserede enheder af RBC transfunderet for SCD-relaterede indikationer i de 2 år før inklusion (enheder/år) Median (min; maks)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N er det samlede antal indskrevne patienter, der underskrev samtykkeerklæringen.

† Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023, hvor 43 patienter havde fået administreret Casgevy, og 4 patienter ventede på Casgevy-infusionen.

‡ Der foreligger ingen data for patienter med andre genotyper.

Mobilisering og aferese

Patienterne gennemgik udskiftning af RBC eller simple transfusioner i mindst 8 uger før den planlagte start på mobilisering og fortsatte med at få transfusioner eller udskiftning af RBC indtil påbegyndelsen af myeloablative konditionering. HbS-niveauerne blev opretholdt på < 30 % af total Hb, samtidig med at koncentrationen af total Hb blev holdt ≤ 11 g/dl.

For at mobilisere stamceller til aferese fik patienterne i studie 121 plerixafor med en planlagt dosis på 0,24 mg/kg via subkutan injektion ca. 2 til 3 timer før hver planlagt aferese. Patienterne gennemgik aferese i op til 3 på hinanden følgende dage for at nå målindsamlingen af celler til produktion og til de umodificerede CD34⁺-nøddceller. Det mediane (min; maks) og gennemsnitlige (SD) antal mobiliserings- og aferesecykler, der var nødvendige til produktion af Casgevy og til indsamling af CD34⁺-nøddceller, var hhv. 2 (1; 6) og 2,21 (1,30).

Konditionering inden behandling

Alle patienter fik fuld myeloablative konditionering med busulfan før behandling med Casgevy. Busulfan blev administreret i 4 på hinanden følgende dage intravenøst via et centralt venekateter ved en planlagt startdosis på 3,2 mg/kg/dag én gang dagligt eller 0,8 mg/kg hver 6. time. Busulfans plasmaniveauer blev målt ved seriel blodprøvetagning, og dosis blev justeret for at opretholde eksponeringen inden for målområdet. Ved dosering én gang dagligt var fire dages-målet for kumulativ busulfaneksponering 82 mg*t/l (interval 74 til 90 mg*t/l) svarende til AUC_{0-24t} på 5000 µM*min (interval: 4500 til 5500 µM*min). Ved dosering hver 6. time var fire dages-målet for kumulativ busulfaneksponering 74 mg*t/l (interval 59 til 89 mg*t/l) svarende til AUC_{0-6t} på 1125 µM*min (interval 900 til 1350 µM*min).

Alle patienter fik profylakse mod krampeanfald med andre midler end phenytoin, før konditionering med busulfan blev påbegyndt. Phenytoin blev ikke anvendt til profylakse mod krampeanfald på grund af dets induktion af cytokrom P-450 og den deraf følgende øgede clearance af busulfan.

Profylakse mod hepatisk veno-okklusiv sygdom (*veno-occlusive disease*, VOD)/hepatisk sinusoidalt obstruktionssyndrom blev administreret i henhold til regionale og institutionelle retningslinjer.

Casgevy-administration

Patienterne fik Casgevy ved en median (min; maks) dosis på 4,0 (2,9; 14,4) $\times 10^6$ CD34⁺-celler/kg som en intravenøs infusion. Alle patienter fik en antihistamin og et antipyretisk middel før infusion af Casgevy.

Efter Casgevy-administration

G-CSF burde ikke anvendes inden for de første 21 dage efter infusion af Casgevy. Da Casgevy er en autolog behandling, var immunundertrykkende midler ikke nødvendige efter indledende myeloablative konditionering.

Virkningsresultater – seglcellesygdom

Der blev udført en interimanalyse med 29 patienter, der havde fået administration af Casgevy og var egnede til den primære virkningsanalyse. Det primære virkningssæt (PES) blev defineret som alle patienter, der var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. På tidspunktet for interimanalysen var der indskrevet 63 patienter, og 43 patienter havde fået administration af Casgevy. Den mediane (min; maks) samlede opfølgingsvarighed var 17,5 (1,2; 46,2) måneder fra tidspunktet for infusion af Casgevy.

Virkningen af Casgevy blev baseret på en evaluering af patienter med mindst 16 måneders opfølgning. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som ikke oplevede svære VOC'er i mindst 12 på hinanden følgende måneder på et hvilket som helst tidspunkt inden for de første 24 måneder efter infusion med Casgevy i studie 121 (VF12, primært virkningssæt). For dette endepunkt blev en svær VOC defineret som enten (a) en akut smertehændelse, der krævede et besøg på et lægecenter og administration af smertestillende medicin (opioider eller intravenøse non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler [NSAID'er]) eller transfusioner med RBC, (b) akut brystsyndrom, (c) priapisme, der varede > 2 timer og krævede et besøg på et lægecenter, eller d) miltsekrestrering. Andelen af patienter, der ikke havde behov for hospitalsindlæggelse på grund af svær VOC i mindst 12 på hinanden følgende måneder (HF12, vigtigt sekundært endepunkt), blev også vurderet. Evalueringen af VF12 og HF12 begyndte 60 dage efter sidste transfusion af RBC til posttransplantationsstøtte eller SCD-behandling.

Virkningsdata præsenteres i tabel 9 og tabel 10. Tabel 9 viser det primære endepunkt for (1) alle patienter indskrevet i studie 121 og (2) alle patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 121. Tabel 10 viser sekundære endepunkter for alle patienter, der modtog Casgevy-infusion i studie 121.

Tabel 9: Primært virkningsresultat hos patienter med SCD

Primært endepunkt	Casgevy Indskrevne patienter * (N=46) [†]	Casgevy Patienter, der modtog infusion * (N=29) [‡]
Andel af patienter, der opnåede VF12 (%) [§] n (%) (95 % CI)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

* Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023.

[†] N er det samlede antal indskrevne patienter, der underskrev samtykkeerklæringen, og omfatter ikke patienter, der ventede på at modtage Casgevy på interimanalysetidspunktet, eller patienter, der var blevet doseret, men endnu ikke var evaluerbare for det primære virkningssæt.

[‡] N er det samlede antal patienter i det primære virkningssæt (PES), en delmængde af det fuldstændige analysesæt (FAS). PES blev defineret som alle patienter, der havde modtaget Casgevy-infusion og var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. Forsøgspersoner, som havde mindre end 16 måneders opfølgning som følge af død eller seponering på grund af Casgevy-relaterede bivirkninger, eller som kontinuerligt fik transfusioner med RBC i mere end 12 måneder efter Casgevy, blev også inkluderet i dette sæt.

§ VF12 defineres som ingen svære VOC'er i mindst 12 på hinanden følgende måneder efter Casgevy-infusion. Evalueringen af VF12 starter 60 dage efter sidste transfusion af RBC til posttransplantationsstøtte eller SCD-behandling.

Tabel 10: Sekundære virkningsresultater hos patienter med SCD

Sekundære endepunkter	Casgevy Patienter, der modtog infusion * (N=29) †
Andel af patienter, der ikke blev indlagt som følge af svære VOC'er i mindst 12 måneder (HF12) (%) ‡ n (%) (95 % CI)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Varighed af svær VOC-fri periode hos patienter, der har opnået VF12 (måneder) n Median (min; maks)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Andel af patienter med HbF ≥ 20 % på analysetidspunktet, som blev opretholdt i mindst 3, 6 og 12 måneder (%) n % (95 % CI)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Total Hb (g/dl) ved måned 6 n Gennemsnit (SD) ved måned 24 n Gennemsnit (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Andel af total Hb, der udgøres af HbF (%) ved måned 6 n Gennemsnit (SD) ved måned 24 n Gennemsnit (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

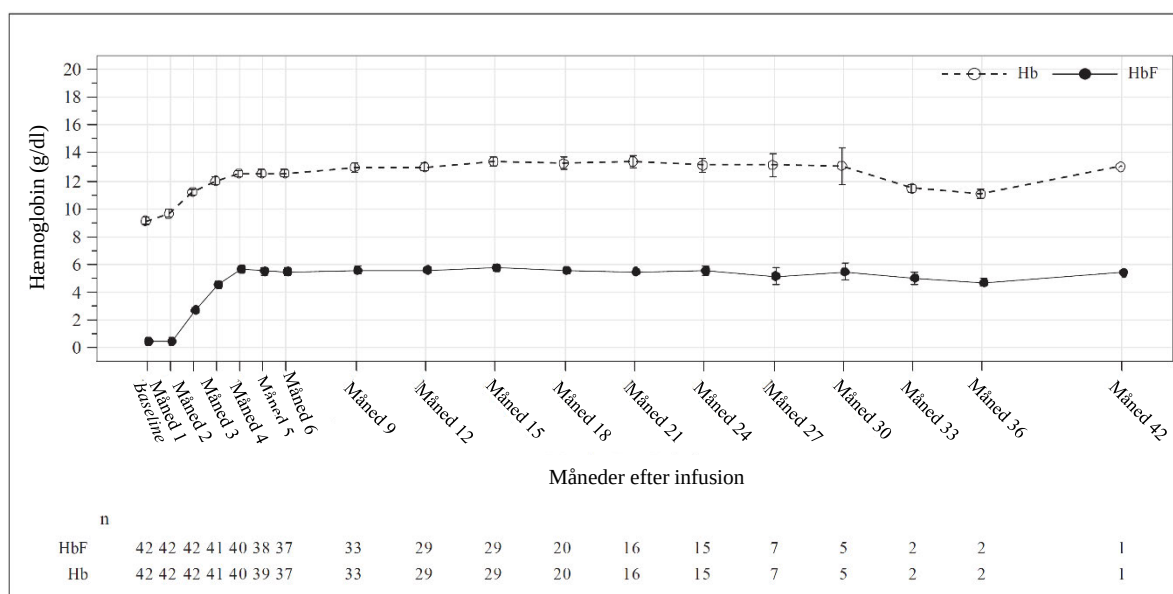
* Interimanalyse udført på baggrund af dataafskæring april 2023

† N er det samlede antal patienter i det primære virkningssæt (PES), en delmængde af det fuldstændige analysesæt (FAS). PES blev defineret som alle patienter, der havde modtaget Casgevy-infusion og var blevet fulgt i mindst 16 måneder efter infusion af Casgevy. Forsøgspersoner, der havde mindre end 16 måneders opfølgning som følge af død eller seponering på grund af Casgevy-relaterede bivirkninger, eller som kontinuerligt fik transfusioner med RBC i mere end 12 måneder efter Casgevy, blev også inkluderet i dette sæt.

‡ HF12 er defineret som ingen alvorlige VOC-relaterede indlæggelser opretholdt i mindst 12 måneder efter infusion af Casgevy. Evalueringen af HF12 starter 60 dage efter sidste transfusion af RBC til posttransplantationsstøtte eller SCD-behandling.

Niveauer af total Hb (g/dl) og HbF (g/dl) som funktion af tiden er vist i figur 2 for alle patienter, der fik Casgevy til behandling af seglcellesygdom.

Figur 2: Gennemsnitlige niveauer af total Hb (g/dl) og HbF (g/dl) som funktion af tiden hos patienter med SCD



Gennemsnitsværdier er afbildet på linjen, værdier for gennemsnit + SE og gennemsnit - SE er afbildet som søjler ved hvert besøg. Antallet af patienter med tilgængelige værdier ved de pågældende besøg er vist under figuren.

Stigninger i gennemsnitlige (SD) niveauer af total Hb blev observeret så tidligt som ved måned 3 efter infusion med Casgevy, og stigningerne fortsatte til 12,5 (1,8) g/dl ved måned 6 og blev opretholdt derefter.

Den gennemsnitlige (SD) andel af Hb, der omfattede HbF, var 43,2 % (7,6 %) ved måned 6 og blev opretholdt derefter.

I overensstemmelse med stigningen i HbF-niveauer var den gennemsnitlige (SD) andel af erythrocytter i kredsløbet, der udtrykte HbF (F-celler), ved måned 3 for alle patienter, der blev doseret, 70,4 % (14,0 %), som fortsatte med at stige over tid til 93,9 % (12,6 %) ved måned 6. Niveauerne forblev stabile derefter, hvilket indikerer vedvarende pancellær ekspression af HbF.

Undergruppeanalyser, der evaluerede virkningerne i undergrupper efter alder, køn, race eller genotype på VOC-relaterede endepunkter og hæmatologiske parametre, tydede ikke på forskelle på grund af disse faktorer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Casgevy i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med β -talassæmi og seglcellesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Casgevy er et lægemiddel til autolog celleterapi bestående af CD34⁺-celler, der er redigeret *ex vivo* ved hjælp af CRISPR/Cas9. Casgevy er af en sådan art, at konventionelle studier af farmakokinetik, absorption, fordeling, metabolisme og elimination ikke er relevante.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Casgevy er et CD34⁺-cellepræparat redigeret med CRISPR/Cas9-teknologi, der er derfor ikke udført konventionelle studier af mutagenicitet, karcinogenicitet og fertilitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Toksikologiske egenskaber blev vurderet hos subletalt bestrålede, immundefekte NSG-mus behandlet med en dosis på $3,33 \times 10^7$ redigerede CD34⁺-celler/kg legemsvægt. Der var ingen tegn på målorgantoksicitet eller tumorigenicitet i 20-ugers studiet.

I løbet af den prækliniske udvikling blev potentialet for *off-target*-redigering vurderet i over 5000 steder, inklusive dem, der var nomineret baseret på human genetisk variation. Der blev ikke observeret *off-target*-redigering i redigerede CD34⁺-celler fra raske donorer og patienter. Et non-klinisk studie efter markedsføring (studie U270) evaluerede 33 yderligere kandidater til *off-target*-redigeringsteder nomineret baseret på tilstedeværelse af genetisk variation. Der blev ikke observeret *off-target*-redigering i 32 af disse steder i redigerede CD34⁺-celler fra patienter. Ét sted havde *off-target*-redigering på grund af en relativt ubetydelig variant-allel, der var til stede i 3 ud af 91 patientprøver (3,3 %). Denne variant medfører et bindingsmotiv for Cas9-ribonukleoprotein-komplekset i intronregionen af genet, der koder for carbamoylphosphatsynthetase 1 (CPS1). *Off-target*-redigeringen blev observeret i en lav andel af allellerne (≤ 1 %) og omfattede en balanceret inversion ($< 0,25$ %). Genredigering i denne relativt ubetydelige allel forventes ikke at have uønskede virkninger hos patienter, da *off-target*-stedet er i et intron, og da CPS1 ikke udtrykkes i hæmatopoietiske celler.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

CryoStor CS5 (indeholder dimethylsulfoxid og dextran 40)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år ved ≤ -135 °C.

Efter optøning

20 minutter ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Casgevy skal opbevares og transporteres i dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -135 °C og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration.

Optøet lægemiddel må ikke nedfryses igen.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Casgevy leveres i kryokonserveringshætteglas fremstillet af cyklisk olefinopolymer. Hvert hætteglas indeholder 1,5 ml til 20 ml Casgevy.

Hætteglassene er pakket i en papæske. Hver æske kan indeholde op til 9 hætteglas. Den endelige ydre æske indeholder et variabelt antal hætteglas afhængigt af den påkrævede patientspecifikke dosis.

Casgevy sendes fra fremstillingsstedet til behandlingscentrets opbevaringsfacilitet i en kryobeholder. En kryobeholder kan indeholde flere æsker, som igen kan indeholde flere hætteglas, alle beregnet til en enkelt patient.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Der må ikke udtages en prøve eller foretages ændringer eller bestråling af lægemidlet. Bestråling kan medføre inaktivering af præparatet.

Dette lægemiddel indeholder humane blodlegemer. Sundhedspersoner, der håndterer Casgevy, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Modtagelse og opbevaring af Casgevy

- Casgevy sendes til behandlingscentret nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen.
- Bekræft patientidentifikatorer på præparatetiketten/-etiketterne og batchinformationsarket (LIS).
- Opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$, indtil man er klar til optøning og administration.

Klargøring inden administration

Klargøring til infusionen

- Tidspunktet for optøning og infusion af Casgevy koordineres. Infusionstiden bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøningen justeres, så Casgevy er tilgængelig til infusion, når patienten er klar, da Casgevy skal administreres inden for 20 minutter efter optøning af hætteglasset. Indholdet af ét hætteglas optøs og infunderes ad gangen.
- Før optøning skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientoplysningerne på hætteglasset/-glassene med Casgevy. Hætteglassene med Casgevy må ikke fjernes fra kryoopbevaringen, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsigtede patient.
- En dosis Casgevy kan være indeholdt i et eller flere kryokonserverede patientspecifikke hætteglas. Der redegøres for alle hætteglas, og det bekræftes, at hvert hætteglas er inden for udløbsdatoen, ved hjælp af det medfølgende batchinformationsark (LIS).
- Hætteglasset/hætteglassene undersøges for brud eller revner inden optøning. Hvis et hætteglas er kompromitteret, må indholdet ikke infunderes.
- Det nødvendige udstyr til optøning og optrækning af præparatet fra hætteglasset/hætteglassene samles. Med undtagelse af vandbadet er dette udstyr til engangsbrug. Tilstrækkeligt udstyr til hvert hætteglas, der skal administreres, samles:
 - Vandbad
 - Spritservietter
 - Hætteglasadapter (for at muliggøre kanyluløs ekstraktion)
 - 18 mikron rustfrit stålfilter
 - 30 ml luer-lock-sprøjte
 - Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (der skal bruges 5 til 10 ml til hvert hætteglas)

- o 10 ml luer-lock-sprøjte til skylning med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

Optøning af hætteglassene med Casgevy

- Når dosis består af flere hætteglas, optøs og administreres ét hætteglas ad gangen. Under optøning af et hætteglas skal de resterende hætteglas forblive i kryoopbevaring ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Hvert hætteglas optøs ved en temperatur på 37°C i vandbad. Sørg for, at vandbadstemperaturen ikke overstiger 40°C .
- Hvert hætteglas optøs ved at holde om hætteglassets hals og forsigtigt omryste med uret og mod uret. Dette kan tage fra 10 til 15 minutter.
- Hætteglasset må ikke efterlades uden opsyn under optøningen.
- Optøningen er færdig, når der ikke længere er synlige iskrystaller i hætteglasset.
- Hætteglasset fjernes straks fra vandbadet efter optøning.
- Det optøede præparat skal fremstå som en gennemsigelig celledispersion uden fremmede partikler.
- Infunderes inden for 20 minutter efter optøning.
- Optøet lægemiddel må ikke nedfryses igen.

Administration af Casgevy

Casgevy er kun til autolog anvendelse. Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på hætteglasset/-glassene med Casgevy. Casgevy må ikke infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsigtede patient.

En patients dosis kan bestå af flere hætteglas. Alle hætteglas skal administreres. Hele volumen af hvert hætteglas skal infunderes. Hvis der leveres mere end ét hætteglas, skal hvert hætteglas administreres fuldstændigt, før optøningen og infusionen af det næste hætteglas.

Påsætning af hætteglasadapteren og filteret

- Flip-away-fligen på hætteglashætten fjernes, og septum rengøres med en spritserviet.
- Hætten på adapterspidsen fjernes.
- Med tommel- og pegefinger på begge hænder skubbes adapteren ind i hætteglassets septum, og der trykkes med et jævnt tryk, indtil der høres et enkelt smæld.
- Adapteren trækkes op, indtil du mærker, at den låser.
- Filteret sættes på hætteglasadapteren.

Optrækning af Casgevy fra hætteglasset

- En tom 30 ml sprøjte sættes på filteret.
- Hele hætteglassets præparatvolumen trækkes op.
- Sprøjten fyldt med præparat fjernes fra filteret og lægges til side.
- 5–10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning trækkes op i den tomme 10 ml sprøjte.
- Sprøjten fyldt med natriumchloridopløsning sættes på filteret.
- Natriumchloridopløsningen injiceres i hætteglasset med Casgevy, og den tomme sprøjte fjernes fra filteret. Den tomme sprøjte kasseres.
- Sprøjten fyldt med præparat sættes på filteret.
- Indholdet af hætteglasset trækkes op i præparatsprøjten, og sprøjten fjernes derefter fra filteret.
- Den valgfrie præparat-/patientidentifikationsetiket kan fjernes fra batchinformationsarket (LIS) og sættes på sprøjten.

Administration af Casgevy gennem et centralt venekateter

- Casgevy skal administreres inden for 20 minutter efter optøning af præparatet.

- Der skal udføres en topersoners bekræftelse og verifikation af patientens identifikation ved sengen før infusion af hvert hætteglas.
- Casgevy administreres som en intravenøs bolus (intravenøs *push*).
- Det samlede volumen Casgevy, der administreres i løbet af en time, må ikke overstige 2,6 ml/kg.
- Brug ikke et *inline*-filter, når Casgevy infunderes.
- Efter administration af hvert hætteglas med Casgevy skylles den primære slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Ovenstående trin gentages for hvert resterende hætteglas.

Efter administration af Casgevy

- Vitale parametre overvåges hvert 30. minut fra det tidspunkt, hvor det første hætteglas med Casgevy infunderes, indtil 2 timer efter at det sidste hætteglas med Casgevy er infunderet.
- Standardprocedurer for patientbehandling efter HSC-transplantation skal følges efter infusion af Casgevy.
- Eventuelle nødvendige blodprodukter inden for de første 3 måneder efter infusion af Casgevy skal bestråles.
- Patienter må ikke donere blod, organer, væv eller celler på noget tidspunkt i fremtiden.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Casgevy, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Casgevy (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1787/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09. februar 2024
Dato for seneste fornyelse: 12. februar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før Casgevy (exagamglogenaucetomcel) bruges i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i alle medlemslande, hvor Casgevy markedsføres, sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at udskrive, anvende eller overvåge administrationen af Casgevy, har adgang til/får udleveret følgende 2 uddannelsespakker, der har til formål at fremhæve de vigtige identificerede og potentielle risici ved Casgevy. Disse pakker vil blive oversat til det lokale sprog for at sikre, at læger og patienter forstår de foreslåede afbødende foranstaltninger:

• Uddannelsesmateriale til læger består af

- o Vejledning til sundhedspersoner,
- o Produktresumé,
- o Vejledning til patienter/omsorgspersoner,
- o Patientkort.

• Informationspakken til patienter består af

- o Vejledning til patienter/omsorgspersoner,
- o Patientkort,
- o Indlægsseddel.

• Vejledning til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer:

- o Sundhedspersonen skal informere patienter, der behandles med Casgevy, om, at der er en vigtig identificeret risiko for forsinket trombocyt *engraftment* og vigtige mulige risici for mislykket neutrofil *engraftment* og genredigeringsrelateret onkogenese, og oplysninger om, hvordan disse risici kan minimeres.

Når Casgevy præsenteres som en behandlingsmulighed, og inden der træffes beslutning om behandling, bør sundhedspersonen drøfte fordele og risici ved Casgevy med patienterne, herunder følgende:

- o Forsinket trombocyt *engraftment*
 - Trombocyttallet skal overvåges og behandles i henhold til standardretningslinjer og en lægelig vurdering. Bestemmelse af niveauet af

blodlegemer og andre passende undersøgelser bør straks overvejes, hvis der opstår kliniske symptomer, der tyder på blødning.

- Patienterne skal informeres om risikoen for forsinket trombocyt *engraftment*, hvilke symptomer og tegn, som kan indikere blødning, de skal være opmærksomme på, og behovet for at søge lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer, der tyder på blødning.

o Mislykket neutrofil *engraftment*

- Patienterne bør overvåges for absolutte neutrofilal og infektioner og bør behandles i henhold til standardretningslinjer og en medicinsk vurdering. I tilfælde af mislykket neutrofil *engraftment* skal patienterne infunderes med umodificerede CD34⁺-nøddceller.
- Patienterne skal informeres om, at hvis deres neutrofil *engraftment* mislykkes, efter behandling med Casgevy, vil de have brug for en infusion af back-up Cd34⁺-celler, og de vil i så fald ikke opnå den gavnlige virkning af Casgevy-behandlingen, mens de stadig vil være udsat for mulige langsigtede risici.

o Genredigeringsrelateret onkogenese

- Genredigeringsrelateret onkogenese er en teoretisk risiko. Efter behandling med Casgevy skal patienterne overvåges årligt (herunder komplet blodbillede) i henhold til standardretningslinjer og medicinsk vurdering. Hvis der tages blod- eller knoglemarvsprøver til diagnosticering af hæmatologisk malignitet, skal sundhedspersonen tage yderligere prøver til analyse hos indehaveren af markedsføringstilladelsen til evaluering af sammenhængen mellem malignitet og Casgevy-behandling, hvis en malignitet bekræftes.
- Patienterne skal informeres om den teoretiske risiko for genredigeringsrelateret onkogenese og om at søge lægehjælp, hvis disse tegn og symptomer på myelodysplasi, leukæmi og lymfom er til stede.

o Sundhedspersonen skal udlevere patientkortet og vejledningen til patienter/omsorgspersoner til patienter/omsorgspersoner.

o Der er begrænsede oplysninger om langtidsvirkningerne. Derfor opfordres der til at deltage i det registerbaseret langtidsstudie, der evaluerer de langsigtede resultater for sikkerhed og virkning hos patienter, der har fået Casgevy til behandling af TDT eller SCD. Sundhedspersonen skal minde patienterne om, hvor vigtigt det er at indgå i det 15-årige, registerbaserede studie af langtidsvirkningerne, og hvordan man får yderligere information.

• **Patientkort** skal indeholde følgende nøgleelementer:

- o Dette kort skal informere sundhedspersoner om, at patienten har fået en Casgevy-infusion.
- o Patienten skal vise patientkortet til en læge eller sygeplejerske når de er hos lægen.
- o Patienten skal have taget blodprøver som anvist af lægen.
- o Patienten skal søge lægehjælp ved tegn på et lavt antal trombocytter eller hvide blodlegemer: svær hovedpine, unormale blå mærker, langvarig blødning eller blødning uden skade (såsom næseblod, blødning fra tandkød, blod i urin, afføring eller opkast eller ophostning af blod), feber, kulderystelser eller infektioner.
- o Der er en teoretisk risiko for blodkræft. Patienten skal søge lægehjælp ved tegn som træthed, uforklarlig feber, nattesved, uforklarligt vægttab, hyppige infektioner, åndenød eller hævede lymfekirtler.

- **Vejledning til patienter/omsorgspersoner** skal indeholde følgende nøgleelementer:

Vejledningen forklarer vigtigheden af fuldt ud at forstå fordele og risici ved Casgevy-behandling, og at der er begrænsede oplysninger om langtidsvirkningerne.

Før der træffes beslutning om at begynde behandlingen, vil lægen derfor tale om følgende med patienten/omsorgspersonen:

- Hvordan den vigtige identificerede risiko for forsinket trombocyt *engraftment* og den vigtige potentielle risiko for mislykket neutrofil *engraftment* kan genkendes og minimeres, herunder behovet for regelmæssig overvågning af trombocytter og neutrofiler med regelmæssige blodprøver, indtil de er vendt tilbage til et sikkert niveau.
- Forklare, at der er en teoretisk risiko for genredigeringsrelateret onkogenese, og behovet for at overvåge årligt.
- Forklare, at der vil blive infunderet umodificerede nødceller i tilfælde af mislykket neutrofil *engraftment* efter behandling med Casgevy, og at patienten i så fald ikke vil drage fordel af Casgevy, men stadig vil være udsat for mulige langsigtede risici.
- Anbefale at søge lægehjælp ved tegn på et lavt niveau af trombocytter: svær hovedpine, unormale blå mærker, langvarig blødning eller blødning uden skade (såsom næseblod, blødning fra tandkød, blod i urin, afføring eller opkast eller ophostning af blod).
- Anbefale patienten at søge lægehjælp ved tegn på et lavt antal hvide blodlegemer: feber, kulderystelser eller infektioner.
- Da blodkræft er en teoretisk risiko, rådgives om at søge lægehjælp ved tegn på blodkræft såsom træthed, uforklarlig feber, nattesved, uforklarligt vægttab, hyppige infektioner, åndenød eller hævede lymfekirtler.
- Patienten vil få udleveret et patientkort, der skal vises til en læge eller sygeplejerske når de er hos lægen.
- Informere om, at der er begrænsede oplysninger om langtidsvirkninger ved Casgevy, og vigtigheden af at indgå i det registerbaserede studie for langvarig overvågning i 15 år.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på yderligere karakterisering af exagamglogenaucelcelle sikkerhed og virkning på langt sigt hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) og svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et studie baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	31. december 2043

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af studie 111, et fase 1/2/3-studie til evaluering af sikkerheden og virkningen af en enkelt dosis exagamglogena-autotemcel hos forsøgspersoner med transfusionsafhængig β -talassæmi.	31. august 2026
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af studie 121, et fase 1/2/3-studie til evaluering af sikkerheden og virkningen af en enkelt dosis exagamglogena-autotemcel hos forsøgspersoner med svær SCD.	31. august 2026
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af studie 151, et fase 3 studie til evaluering af sikkerheden og virkningen af en enkelt dosis exagamglogena-autotemcel hos pædiatriske patienter med svær SCD i alderen 2 til 11 år.	31. december 2027
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) og svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende interimresultaterne af studie 161, et fase 3b-studie til evaluering af virkningen og sikkerheden af en enkelt dosis exagamglogena-autotemcel hos forsøgspersoner med TDT eller svær SCD.	31. december 2027
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af studie 171, et fase 3-studie til evaluering af sikkerheden og virkningen af en enkelt dosis exagamglogena-autotemcel hos forsøgspersoner med svær SCD, genotype β^S/β^C .	30. juni 2032
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) og svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende interimresultaterne af et studie baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Interimrapport: 31. december 2027 Situationsrapport: med årlig fornyelse
Med henblik på at bekræfte exagamglogena-autotemcel's virkning og sikkerhed hos patienter med transfusionsafhængig β -talassæmi (TDT) og svær seglcellesygdom (SCD) i alderen 12 år og derover skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende interimresultaterne af studie 131, et åbent langtidsopfølgningsstudie til evaluering af sikkerheden og virkningen af exagamglogena-autotemcel i 15 år hos forsøgspersoner med TDT og svær SCD, som har modtaget behandling med exagamglogena-autotemcel i tidligere kliniske forsøg.	Interimrapporter: 31. august 2026 og 31. august 2029

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 – 13×10^6 celler/ml infusionsvæske, dispersion
exagamglogenaucel (CD34⁺-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane CD34⁺-celler, der er redigeret i den erytroidspecifikke enhancerregion af *BCL11A*-genet. Hvert hætteglas indeholder 4 – 13×10^6 celler/ml.
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

CryoStor CS5 (indeholder dimethylsulfoxid og dextran 40). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1,5 til 20 ml pr. hætteglas

Se batchinformationsarket for antallet af hætteglas og CD34⁺-celler pr. hætteglas til denne patient.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglassene i æsken ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$, indtil man er klar til optøning og administration. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodlegemer. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1787/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patient-ID:
Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Identifikationsnummer for identitetskæde:
Batch
Donationsidentifikationsnummer 1:
Donationsidentifikationsnummer 2:
Donationsidentifikationsnummer 3:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Casgevy 4 – 13×10^6 celler/ml infusionsvæske, dispersion
exagamglogenaucel (CD34⁺-celler)
Kun til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Patient-ID:
Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Identifikationsnummer for identitetskæde:
Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,5 til 20 ml pr. hætteglas
Se batchinformationsarket for antallet af hætteglas og CD34⁺-celler pr. hætteglas til denne patient.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

MÆRKNING, DER SKAL STÅ PÅ BATCHINFORMATIONSAARKET (LIS), DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 – 13×10^6 celler/ml infusionsvæske, dispersion
exagamglogenaucell (CD34⁺-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane CD34⁺-celler, der er redigeret i den erytroidspecifikke enhancerregion af *BCL11A*-genet. Hvert hætteglas indeholder $4 - 13 \times 10^6$ celler/ml.
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

Information om leveret batch/leverede batches

Batch-nummer	Identitets-kæde	SE C	DIN (Angiv alle indsamlinger)	Antal hætteglas	Totalt volumen (ml)	Produktets CD34 ⁺ -koncentration ($\times 10^6$ celler/ml)	Antal CD34 ⁺ -celler i alt ($\times 10^6$)

	Antal hætteglas til dosis	Dosis ($\times 10^6$ CD34 ⁺ -celler/kg)
I alt		

Sprøjteetiket(ter), der medfølger i denne pakning: [Én trykt sprøjteetiket til hvert hætteglas].

Patient-ID:
Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Identifikationsnummer for identitetskæde:
Batch

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Gem dette dokument, og sørg for at have det klar til administration af Casgevy.
Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglassene i æsken ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$, indtil man er klar til optøning og administration. Når dosis består af flere hætteglas, optøs og administreres ét hætteglas ad gangen. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

EXP

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodlegemer. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

SEC:
Patient-ID:
Fornavn:
Efternavn:
Patientens fødselsdato:
Identifikationsnummer for identitetskæde:
Donationsidentifikationsnummer:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1787/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller omsorgspersonen

Casgevy 4 - 13×10^6 celler/ml infusionsvæske, dispersion exagamglogenaucell (CD34⁺-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Casgevy
3. Sådan produceres og gives Casgevy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Casgevy?

Casgevy er et genterapipræparat, der indeholder det aktive stof exagamglogenaucell.

Casgevy er lavet specielt til dig med dine egne blodstamceller. Blodstamceller kan blive til andre blodlegemer, herunder røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader. Disse celler indsamles fra dit blod, hvorefter de genmodificeres og gives tilbage til dig som en transplantation på et hospital.

Anvendelse

Casgevy anvendes til at behandle:

- **Personer i alderen 12 år og derover med beta-talassæmi**, der har brug for regelmæssige blodtransfusioner (transfusionsafhængig talassæmi, TDT). Personer med TDT danner som følge af en gendefekt ikke nok hæmoglobin, som er et protein i blodet, der transporterer ilt gennem kroppen. Dette forårsager anæmi, og de har brug for regelmæssige blodtransfusioner.
- **Personer i alderen 12 år og derover med seglcellesygdom (SCD)**, der har hyppige smertefulde kriser (kaldet vaso-okklusive kriser eller VOC'er). Patienter med SCD har en anden form for hæmoglobin (seglcellehæmoglobin eller HbS) end andre personer som følge af en gendefekt. HbS fører til unormale seglformede røde blodlegemer, der klæber sammen og ikke så nemt kan føres gennem blodkarrene. Dette kan føre til blokering af blodkar, hvilket forårsager VOC'er.

Virkning

Casgevy virker ved at øge produktionen af en særlig type hæmoglobin kaldet hæmoglobin F (*føtalt hæmoglobin* eller HbF). Hvis man får mere HbF, forbedrer det produktionen og funktionen af røde blodlegemer. Som følge heraf vil personer med TDT muligvis ikke have brug for blodtransfusioner, og personer med seglcellesygdom vil muligvis ikke opleve VOC'er.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Casgevy

Du må ikke få Casgevy:

- **hvis du er allergisk over for exagamglogena**totemcel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Casgevy (angivet i pkt. 6).
- **hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne** i lægemidlerne, som du vil få for at forberede dig til behandling med Casgevy (se pkt. 3).

Fortæl det straks til lægen, hvis noget af dette gælder for dig, eller hvis du er i tvivl. Du vil ikke få behandlingen, hvis du er allergisk over for nogen af disse lægemidler.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Casgevy.

Før behandling med Casgevy:

- Du vil få **to andre typer lægemidler**, før du får Casgevy. For yderligere oplysninger om disse lægemidler, se pkt. 3.
 - **Mobiliserende lægemiddel/lægemidler** for at flytte blodstamcellerne fra din knoglemarv ind i kredsløbet, så de kan indsamles til fremstilling af Casgevy. Dette trin tager 2-6 dage.
 - **Konditionerende lægemiddel** gives til dig kort før du får Casgevy. Dette danner plads i knoglemarven, så nye blodlegemer kan vokse efter behandlingen med Casgevy.
- Lægen vil tale med dig om den **mulige virkning af det konditionerende lægemiddel på frugtbarheden**. Se nedenfor under "*Fertilitet hos mænd og kvinder*".
- Hos personer med SCD kan det være mere besværligt at flytte blodstamcellerne fra knoglemarven, og således at indsamle dem, sammenlignet med personer med TDT. Det kan derfor være nødvendigt med flere mobiliseringer og indsamlinger hos personer med SCD end hos personer med TDT.

Efter behandling med Casgevy:

- Du vil have færre blodlegemer i et stykke tid, indtil Casgevy optages i din knoglemarv. Dette omfatter:
 - Lave niveauer af blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne). Lave niveauer af blodplader kan forårsage blødning.
Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogen af følgende tegn på lave blodpladeniveauer: svær hovedpine, unormale blå mærker, langvarig blødning eller blødning uden skade, såsom næseblod, blødning fra tandkødet, blod i urin, afføring eller opkast eller ophostning af blod.
 - Lave niveauer af neutrofiler (en type hvide blodlegemer, der normalt forhindrer infektioner). Lave niveauer af neutrofiler kan gøre infektioner mere sandsynlige.
Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogen af følgende tegn på lave niveauer af hvide blodlegemer: feber, kulderystelser eller andre tegn på infektioner, såsom ondt i halsen, hoste eller åndenød, smerter eller en brændende fornemmelse under vandladning eller hyppig vandladning eller diarré.
- Din læge vil overvåge blodcelleniveauerne og give dig behandling efter behov. Lægen vil fortælle dig, når dine blodplader og neutrofiler er vendt tilbage til sikre niveauer.
- Lægen vil overvåge dit niveau af blodlegemer og dit generelle helbred for at hjælpe forskere med at forstå de langsigtede virkninger af Casgevy.
- Hos nogle patienter kan hæmoglobinniveauerne være lavere, end det normalt forventes for deres alder og køn.

- Efter behandling med Casgevy er der en teoretisk risiko for blodkræft (myelodysplasi, leukæmi eller lymfom), selvom det ikke er set i studier med Casgevy. Din læge vil overvåge dig mindst en gang om året i 15 år for eventuelle tegn på blodkræft.
- Indholdsstoffer i Casgevy, der kaldes dimethylsulfoxid (DMSO), dextran 40 og Cas9, kan medføre alvorlige allergiske reaktioner. Din læge eller sygeplejerske vil overvåge dig for tegn og symptomer på en allergisk reaktion, både under og efter behandlingen med Casgevy. Se også pkt. 2 "Casgevy indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)".
- Casgevy testes for tilstedeværelse af infektiøse mikrober, men der er stadig en lille risiko for infektion. Din læge eller sygeplejerske vil overvåge dig for tegn og symptomer på infektioner og sørge for behandling efter behov.
- Efter behandling med Casgevy **må du ikke donere** blod, organer, væv eller celler.
- Casgevy fremstilles af dine egne celler og gives kun til dig. Oplysninger om cellebaserede lægemidler skal opbevares i 30 år på det hospital, hvor du får behandlingen. De oplysninger, der opbevares, inkluderer dit navn, præparatets navn og batchnummeret/-numrene på Casgevy, du har fået.

Hvis Casgevy-behandlingen ikke kan gennemføres eller mislykkes

Hvis Casgevy ikke kan gives efter det konditionerende lægemiddel, eller hvis de modificerede blodstamceller ikke optages i kroppen, kan lægen beslutte at give dig en injektion i en vene, der indeholder dine nødceller (dine egne oprindelige og ubehandlede blodstamceller), som indsamles og opbevares inden behandlingsstart (se pkt. 3). Hvis du får nødceller, vil du ikke have nogen behandlingsfordel og vil stadig have brug for behandling mod enten TDT eller SCD.

Børn under 12 år

Casgevy må ikke gives til børn under 12 år. Det er endnu ukendt, om Casgevy er sikkert og virker hos disse børn.

Brug af andre lægemidler sammen med Casgevy

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Tag ikke lægemidler, der fjerner jern fra kroppen (kelaterende midler, såsom deferoxamin, deferipron og/eller deferasirox) i mindst 7 dage, før du får det konditionerende lægemiddel. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt og hvornår du kan begynde at tage disse lægemidler efter behandling med Casgevy.

Tag ikke andre lægemidler mod seglcellesygdom (såsom hydroxyurinstof/hydroxycarbamid, crizanlizumab eller voxelotor) i mindst 8 uger, før du får de mobiliserende og konditionerende lægemidler. Din læge vil rådgive dig om, hvorvidt og hvornår du kan begynde at tage disse lægemidler efter behandling med Casgevy.

Vacciner, der kaldes "levende vacciner", må ikke gives i 6 uger før det konditionerende lægemiddel, der bruges som forberedelse til Casgevy-behandlingen, og heller ikke efter behandlingen, mens dit immunsystem (kroppens forsvarssystem) normaliseres. Tal med din læge, hvis du skal vaccineres.

Graviditet

Denne behandling må ikke gives under graviditet på grund af de mulige virkninger af det konditionerende lægemiddel. Virkningen af Casgevy hos gravide kvinder er ukendt. Tal med lægen om graviditet efter at have fået Casgevy.

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid efter behandling med Casgevy, **skal du straks kontakte lægen.**

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, **vil du få lavet en graviditetstest**, inden du begynder på de mobiliserende og konditionerende lægemidler for at sikre, at du ikke er gravid.

Prævention hos mænd og kvinder

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, eller en mand, der er i stand til at gøre en kvinde gravid, **skal du anvende sikker prævention** fra starten af mobiliseringsbehandlingen og **i mindst 6 måneder**, efter at du har fået Casgevy. Tal med lægen om passende præventionsmetoder.

Amning

Amning skal stoppes under konditionering på grund af de mulige virkninger af det konditionerende lægemiddel. Det er ukendt, om Casgevys indholdsstoffer kan udskilles i modermælken. Du og din læge vil diskutere fordelene ved amning for dit barn versus de mulige risici ved behandling.

Frugtbarhed hos mænd og kvinder

Det kan være, at du ikke kan blive gravid eller gøre en kvinde gravid, efter at du har fået det konditionerende lægemiddel. **Du bør diskutere dine muligheder med lægen inden behandling.** Disse kan omfatte opbevaring af reproduktivt materiale (f.eks. æg, sæd) til senere brug.

Trafik- og arbejdssikkerhed

De mobiliserende og konditionerende lægemidler, der anvendes før behandling med Casgevy, kan forårsage svimmelhed og træthed. Hvis du føler dig svimmel, træt eller utilpas, må du ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i aktiviteter, der kræver, at du er opmærksom.

Casgevy indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder ca. 5,3-70 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,3-4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Det samlede antal hætteglas, der udgør en dosis, varierer fra patient til patient.

Dette lægemiddel indeholder ca. 50 mg DMSO pr. ml. Se pkt. 2 "Advarsler og forsigtighedsregler".

3. Sådan produceres og gives Casgevy

Casgevy gives kun én gang.

Casgevy må kun gives på et godkendt behandlingscenter (specialhospital) af læger med erfaring i stamcelletransplantationer og i behandling af patienter med blodsygdomme såsom TDT og SCD.

TRIN 1: Før behandlingen med Casgevy vil en læge give dig et **mobiliserende lægemiddel**. Dette lægemiddel flytter blodstamceller fra knoglemarven ind i blodkredsløbet. Cellerne opsamles derefter i en maskine, der adskiller de forskellige blodlegemer (dette kaldes *afere*se). Hele dette trin kan finde sted mere end én gang. Hvert indsamlingstrin tager cirka en uge.

'**Nødceller**' indsamles og opbevares også på hospitalet. Disse er dine eksisterende blodstamceller, og de opbevares ubehandlet i tilfælde af, at der er et problem i behandlingsprocessen. Se ovenfor i pkt. 2, "*Hvis Casgevy-behandlingen ikke kan gennemføres eller mislykkes*".

TRIN 2: Dine blodstamceller sendes til produktionsstedet, hvor de **bruges til at producere Casgevy**. Det kan tage op til 6 måneder fra det tidspunkt, hvor dine celler indsamles, at producere og teste Casgevy, før det sendes tilbage til din læge.

TRIN 3: Kort før din stamcelletransplantation vil lægen give dig et **konditionerende lægemiddel** på hospitalet. Dette trin tager ca. 2-6 dage og vil forberede dig på behandlingen ved at fjerne celler fra knoglemarven, så de kan erstattes med de modificerede celler i Casgevy. Når du har fået dette

lægemiddel, vil antallet af blodlegemer falde til meget lave niveauer (se pkt. 4). Du skal opholde dig på hospitalet fra dette tidspunkt indtil efter Casgevy-infusionen.

TRIN 4: Et eller flere hætteglas med Casgevy vil blive indgivet som en injektion i en vene gennem et centralt venekateter. Centrale venekatetre er tynde, bøjelige slanger, som lægen indfører i en stor vene for at få adgang til dit blodkredsløb. Katetre indebærer en risiko for infektioner og dannelse af blodpropper. Lægen og sygeplejerskerne vil overvåge dig for eventuelle komplikationer som følge af det centrale venekateter. Det kan tage et par timer, før alle injektionerne er givet. Efter du har fået Casgevy skal du blive på hospitalet, så dit sundhedsteam kan overvåge din bedring nøje. Dette kan tage ca. 2 måneder, men det kan variere. En læge vil beslutte, hvornår du kan tage hjem.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen eller sygeplejersken om mulige bivirkninger.

Nogle bivirkninger er relateret til det mobiliserende lægemiddel og det konditionerende lægemiddel. Du bør også læse indlægssedlerne for disse lægemidler.

Følgende alvorlige bivirkninger kan forekomme inden for de første par dage eller uger efter behandlingen, men kan også udvikle sig meget senere.

- Smerter i højre øvre del af maven under ribbenene, gulfarvning af øjnene eller huden, hurtig vægtøgning, hævelse af arme, ben og mave og åndedrætsbesvær.
Det kan være tegn på en alvorlig leversygdom kaldet veno-okklusiv sygdom.
- Svær hovedpine, unormale blå mærker, langvarig blødning eller blødning uden skade, såsom næseblod, blødning fra tandkødet, blod i urin, afføring eller opkast eller ophostning af blod.
Det kan være tegn på trombocytopeni, lave niveauer af blodplader, hvilket kan nedsætte blodets evne til at størkne og føre til blødning.
- Feber, kulderystelser eller infektioner.
Det kan være tegn på neutropeni, lave niveauer af hvide blodlegemer kaldet neutrofiler, der bekæmper infektioner.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af de bivirkninger, der er anført ovenfor.

Andre bivirkninger, der forekommer med det mobiliserende lægemiddel og ved celleindsamling

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- opkastning
- hovedpine
- mavesmerter
- muskel- og knoglesmerter

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungetilstand med symptomer som pludselige brystmerter, åndedrætsbesvær og tegn på væskeophobning i lungerne på et røntgenbillede af brystet, hvilket forekommer ved seglcellesygdom (akut brystsyndrom)
- smertefuld seglcellekrise (seglcelleanæmi med krise)
- feber
- høje niveauer af hvide blodlegemer (leukocytose)
- diarré
- smerter i munden og halsen
- følelsesløshed i munden
- ledsmerter

- generelle smerter
- træthed
- lavt kaliumniveau i blodet (hypokaliæmi)
- lavt magnesiumniveau i blodet (hypomagnesæmi)
- højt fosfatniveau i blodet (hyperfosfatæmi)

Andre bivirkninger, der forekommer med det konditionerende lægemiddel

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- feber i en periode med et lavt neutrofiltal (en type hvide blodlegemer) (febril neutropeni)
- lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)
- lavt niveau af lymfocytter, en type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (leukopeni)
- lavt kaliumniveau i blodet (hypokaliæmi)
- højt fosfatniveau i blodet (hyperfosfatæmi)
- lavt magnesiumniveau i blodet (hypomagnesæmi)
- lavt fosfatniveau i blodet (hypofosfatæmi)
- væskeophobning
- hovedpine
- feber
- træthedsfølelse
- næseblod
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- betændelse i slimhinden i mavesækken
- forstoppelse
- diarré
- smerter i munden og halsen
- betændelse i slimhinder, såsom tandkød (mukositis)
- nedsat appetit
- vægttab
- muskel- eller knoglesmerter
- tør hud
- skællende hud
- misfarvning af hud og negle
- bittesmå blodpletter under huden
- udslæt
- hårtab (alopeci)
- højt niveau af bilirubin i blodet, et nedbrydningsprodukt fra røde blodlegemer, hvilket kan forårsage gulfarvning af huden og øjnene (hyperbilirubinæmi)
- forhøjede niveauer af et leverenzym i blodet (alaninaminotransferase)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelseslignende symptomer, såsom feber, kulderystelser, hoste og åndedrætsbesvær, der opstår uden tegn på infektion i lungerne (idiopatisk pneumonisyndrom)
- manglende evne i lungerne til at ilte blodet (respirationssvigt)
- vejtrækningsbesvær
- infektion i blodet (sepsis)
- infektion i blodet forårsaget af bakterien *Klebsiella* (*Klebsiella sepsis*)
- lungebetændelse (pneumoni)
- infektion i munden forårsaget af en svamp (oral candidiasis)
- infektion i hårfolliklerne (follikulitis)

- øget hjerterefrekvens (takykardi)
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet (aspartataminotransferase, gamma-glutamyltransferase)
- lavt blodtryk (hypotension)
- lave ilt-niveauer i blodet (hypoxi)
- forstørret lever
- forstørret milt
- nerveskade i arme og/eller ben, hvilket forårsager smerte eller følelsesløshed, brænden og prikken (perifer neuropati)
- problemer med nerverne, hvilket forårsager smerter eller følelsesløshed, brændende og stikkende fornemmelse (perifer sensorisk neuropati)
- nervesmerter
- problemer med smagssansen
- sløret syn
- tørre øjne
- hedeture
- hoste
- fordøjelsesbesvær
- sygdom, hvor mavesyren stiger op fra mavesækken og ind i spiserøret (gastroøsofageal refluks sygdom)
- tandkødsblødning (gingival blødning)
- ondt i halsen
- synkebesvær
- betændelse i tyktarmen, der forårsager smerter og diarré (kolitis)
- betændelse i spiserøret (øsofagitis)
- blod i opkast
- rektalblødning
- betændelse i mavesæk og tarm
- mundsår
- generelle smerter
- smertefuld vandladning
- blod i urinen
- udeblevet menstruation
- blødning mellem menstruationer
- uregelmæssig menstruation
- smerter i vulva og skeden
- tidlig overgangsalder
- vægtøgning
- blå mærker
- kløe
- hudrødme
- rifter eller afskrabninger af huden
- lavt niveau af alle typer blodlegemer (pancytopeni)
- lavt niveau af retikulocytter, en type umodne røde blodlegemer (reticulocytopeni)
- blødning i et område i hjernen, der er involveret i balance og koordination (cerebellar blødning)
- unormal ophobning af væske, der omgiver hjernen og rygmarven (hydrocephalus)
- lavt niveau af albumin, et protein i blodet (hypoalbuminæmi)
- lavt niveau af calcium i blodet (hypocalcæmi)
- ledsmerter
- længere tid for dit blod at størkne
- højere niveau af en indikator for inflammation (C-reaktivt protein)
- længere tid før de transplanterede celler begynder at vokse og danne normale blodlegemer (forsinket engraftment)

Andre bivirkninger, der forekommer med Casgevy

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- immunsystemforstyrrelse (hæmofagocytisk lymfohistiocytose), hvor typer af hvide blodlegemer (histiocytter og lymfocytter) ophobes i organer og forårsager kraftig inflammation og vævsdestruktion. Symptomerne kan omfatte feber, der ikke skyldes infektion og ikke responderer på antibiotika, en forstørret lever og/eller milt, hududslæt, vejrtrækningsproblemer, tendens til blå mærker, lavt blodtryk, nyreabnormaliteter og hjerteproblemer
- åndedrætsbesvær, som kan kræve ilt for at hjælpe dig med at trække vejret, nogle gange med smerter i brystet, feber, kulderystelser eller hoste (akut respiratorisk distress-syndrom)
- lungebetændelseslignende symptomer, såsom feber, kulderystelser, hoste og åndedrætsbesvær, der opstår uden tegn på infektion i lungerne (idiopatisk pneumonisyndrom)
- øget hjerterefrekvens (takykardi)
- lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (leukopeni)
- lavt niveau af calcium i blodet (hypocalcæmi)
- hovedpine
- fornemmelser som følelsesløshed, prikken og stikken (paræstesi)
- næseblod
- udslæt
- bittesmå blodpletter under huden
- feber
- kulderystelser
- længere tid før de transplanterede celler begynder at vokse og danne normale blodlegemer (forsinket engraftment)
- hændelser såsom kulderystelser og øget hjerterefrekvens på tidspunktet, hvor du får Casgevy (infusionsrelaterede reaktioner)

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger. **Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken**, hvis nogen af disse bivirkninger bliver forværret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger og sygeplejersker.

Da dette lægemiddel vil blive givet af en kvalificeret læge eller sygeplejerske, er de ansvarlige for korrekt opbevaring af lægemidlet før og under dets anvendelse samt for korrekt bortskaffelse.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på hvert hætteglas.

Opbevares nedfrosset ved eller under -135 °C i op til to år. Opbevar hætteglasset/hætteglassene i æsken, indtil det er tid til optøning. Ét hætteglas optøs ad gangen. Må ikke optøs, før du er klar til infusion. Må ikke nedfryses igen efter optøning. Når det er optøet, opbevares det ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) og infunderes inden for 20 minutter.

Dette lægemiddel indeholder humane blodlegemer. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Casgevy indeholder:

- Aktivt stof: exagamglogenaucel. Hver ml Casgevy indeholder $4-13 \times 10^6$ celler (blodstamceller).
- Øvrige indholdsstoffer: en opløsning, der anvendes til konservering af frosne celler, som indeholder natrium, dimethylsulfoxid (DMSO) og dextran 40. Se pkt. 2 ”Det skal du vide, før du begynder at få Casgevy”.

Udseende og pakningsstørrelser

Casgevy er en halvgennemsigtig infusionsvæske, dispersion. Casgevy leveres i hætteglas indeholdende 1,5 ml til 20 ml. Et eller flere hætteglas er pakket i en æske. En æske kan indeholde op til 9 hætteglas. Antallet af hætteglas er specifikt for hver patients dosis. Din dosis kan bestå af flere hætteglas og æsker.

Dit navn og din fødselsdato samt kodede oplysninger, der identificerer dig som den tilsigtede modtager, er printet på hver æske og hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τηλ/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Kun til sundhedspersoner

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Casgevy er kun beregnet til autolog anvendelse. Der må ikke udtages en prøve eller foretages ændringer eller bestråling af lægemidlet. Bestråling kan medføre inaktivering af præparatet.

Dette lægemiddel indeholder humane blodlegemer. Sundhedspersoner, der håndterer Casgevy, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Modtagelse og opbevaring af Casgevy

- Casgevy sendes til behandlingscenteret i en kryobeholder.
- Bekræft patientidentifikatorer på præparatetiketten/-etiketterne og batchinformationsarket (LIS).
- Opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$, indtil det er tid til optøning og administration.

Klargøring inden administration

- Tidspunktet for optøning og infusion af Casgevy koordineres. Infusionstiden bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøningen justeres, så Casgevy er tilgængelig til infusion, når patienten er klar, da Casgevy skal administreres inden for 20 minutter efter optøning af hætteglasset. Ét hætteglas optøs og infunderes ad gangen.
- Før optøning skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientoplysningerne på hætteglasset/-glassene med Casgevy. Hætteglassene med Casgevy må ikke optøs, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsluttede patient.
- En dosis Casgevy kan være indeholdt i et eller flere kryokonserverede patientspecifikke hætteglas. Der redegøres for alle hætteglas, og det bekræftes, at hvert hætteglas er inden for udløbsdatoen, ved hjælp af det medfølgende batchinformationsark (LIS).
- Det nødvendige udstyr til optøning og optrækning af præparatet fra hætteglasset/hætteglassene samles. Med undtagelse af vandbadet er dette udstyr til engangsbrug. Tilstrækkeligt udstyr til hvert hætteglas, der skal administreres, samles:
 - Vandbad
 - Spritservietter
 - Hætteglasadapter (for at muliggøre kanylsløs ekstraktion)
 - 18 mikron rustfrit stålfiler
 - 30 ml luer-lock sprøjte
 - Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (der skal bruges 5 til 10 ml til hvert hætteglas)
 - 10 ml luer-lock-sprøjte til skylning med natriumchloridopløsning

Optøning af hætteglassene med Casgevy

- Når dosis består af flere hætteglas, optøs og administreres ét hætteglas ad gangen. Under optøning af et hætteglas skal de resterende hætteglas forblive i kryoopbevaring ved $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Hvert hætteglas optøs ved en temperatur på 37°C i vandbad. Sørg for, at vandbadstemperaturen ikke overstiger 40°C .
- Hvert hætteglas optøs ved at holde om hætteglassets hals, og forsigtigt omryste med uret og mod uret. Dette kan tage fra 10 til 15 minutter. Hætteglasset må ikke efterlades uden opsyn under optøningen.

- Optøningen er færdig, når der ikke længere er synlige iskrystaller i hætteglasset.
- Hætteglasset fjernes straks fra vandbadet efter optøning.
- Det optøede præparat skal fremstå som en gennemsigelig celsuspension uden fremmede partikler.
- Infunderes inden for 20 minutter efter optøning.
- Optøet lægemiddel må ikke nedfryses igen.

Administration af Casgevy

Casgevy er kun til autolog anvendelse. Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på hætteglasset/-glassene med Casgevy. Casgevy må ikke infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den tilsigtede patient.

En patients dosis kan bestå af flere hætteglas. Alle hætteglas skal administreres. Hele volumen af hvert hætteglas skal infunderes. Hvis der leveres mere end ét hætteglas, **skal hvert hætteglas administreres fuldstændigt, før optøning og infusion af det næste hætteglas.**

1. Påsætning af hætteglasadapteren og filteret

- *Flip-away*-fligen på hætteglashætten fjernes, og septum rengøres med en spritserviet.
- Hætten på adapterspidsen fjernes.
- Med tommel- og pegefinger på begge hænder skubbes adapteren ind i hætteglassets septum, og der trykkes med et jævnt tryk, indtil der høres et enkelt smæld.
- Adapteren trækkes op, indtil du mærker, at den låser.
- Filteret sættes på hætteglasadapteren.

2. Optrækning af Casgevy fra hætteglasset

- En tom 30 ml sprøjte sættes på filteret.
- Hele hætteglassets præparatvolumen trækkes op.
- Sprøjten fyldt med præparat fjernes fra filteret og lægges til side.
- 5–10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning trækkes op i den tomme 10 ml sprøjte.
- Sprøjten fyldt med natriumchloridopløsning sættes på filteret.
- Natriumchloridopløsningen injiceres, og den tomme sprøjte fjernes fra filteret. Den tomme sprøjte kasseres.
- Sprøjten fyldt med præparat sættes på filteret.
- Indholdet af hætteglasset trækkes op i præparatsprøjten, og sprøjten fjernes derefter fra filteret.
- Den valgfrie præparat-/patientidentifikationsetiket kan fjernes fra batchinformationsarket (LIS) og sættes på sprøjten.

3. Administration af Casgevy gennem et centralt venekateter

- Casgevy skal administreres inden for 20 minutter efter optøning af præparatet.
- Der skal udføres en topersoners bekræftelse og verifikation af patientens identifikation ved sengen før infusion af hvert hætteglas.
- Casgevy administreres som en intravenøs bolus.
- Det samlede volumen Casgevy, der administreres i løbet af en time, må ikke overstige 2,6 ml/kg.
- Brug ikke et *inline*-filter, når Casgevy infunderes.
- Efter administration af hvert hætteglas med Casgevy skylles den primære slange med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Ovenstående trin gentages for hvert resterende hætteglas.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Casgevy, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal trækkes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Casgevy (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.