

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casgevy $4\text{--}13 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Casgevy (eksagamglogeeniautotemseeli) on muuntogeeninen autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio. Se sisältää hematopoieettisia kantasoluja ja esisoluja (HSPC), joita on muokattu *ex vivo* käyttäen CRISPR/Cas9-tekniikkaa *BCL11A*-geenin erytroidispesifisellä tehostaja-alueella.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Casgevy-injektiopullo sisältää eksagamglogeeniautotemseeliä, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus muuntogeenisillä autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota. Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan injektiopulloon, jotka yhteensä sisältävät infuusionesteenä (dispersio) elinkykyisillä CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota, jonka vahvuus on $4\text{--}13 \times 10^6$ solua/ml ja joka on suspendoitu pakastusliuokseen.

Kukin injektiopullo sisältää 1,5–20 ml infuusionestettä (dispersiota).

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien annettava injektiopullojen määrä (ks. kohta 6), ovat eräselosteessa (LIS), joka sijaitsee kuljetuksessa käytettävän kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg dimetyylisulfoksidia (DMSO) per ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Läpikuultava soludispersio infuusiota varten, jossa ei ole vieraita hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Beetatalasemia

Casgevy on tarkoitettu verensiirtoja vaativan beetatalasemian hoitoon vähintään 12 vuoden ikäisille potilaille, jotka ovat soveltuvia hematopoieettisten kantasolujen siirtoon ja joille HL-antigeenien

(HLA) suhteen yhteensopivaa, potilaalle sukua olevaa hematopoieettisten kantasolujen luovuttajaa ei ole saatavilla.

Sirppisolutauti

Casgevy on tarkoitettu vaikean sirppisolutaudin hoitoon vähintään 12 vuoden ikäisille potilaille, joilla esiintyy toistuvia vazo-okklusiivisia kriisejä, jotka ovat soveltuvia hematopoieettisten kantasolujen siirtoon ja joille HL-antigeenien (HLA) suhteen yhteensopivaa, potilaalle sukua olevaa hematopoieettisten kantasolujen luovuttajaa ei ole saatavilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Casgevy on annettava hyväksytyssä hoitokeskuksessa. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematopoieettisten kantasolujen siirroista ja beetahemoglobiinopatiapotilaiden hoidosta, ja joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Ennen mobilisaation, afereesin ja myeloablatiivisen esihoidon aloittamista on varmistettava, että potilas soveltuu hematopoieettisten kantasolujen siirtoon.

Annostus

Casgevy on tarkoitettu autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä annoksesta elinkykyisiä CD34⁺-soluja infuusionesteenä (dispersiona), joka on yhdessä tai useassa injektioapullossa.

Suositeltu Casgevy-vähimmäisannos on 3×10^6 CD34⁺-solua potilaan painokiloa kohti.

Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta eräselosteesta (LIS).

Mobilisaatio ja afereesi

Potilaille on tehtävä CD34⁺-HSPC-solujen mobilisaatio ja sen jälkeinen afereesi CD34⁺-solujen eristämiseksi lääkevalmisteen valmistusta varten.

Lääkevalmisteen valmistusta varten on kerättävä mahdollisimman paljon CD34⁺-soluja kunkin mobilisaatio- ja afereesisyklin aikana. Soluja tulee kerätä lääkevalmisteen valmistusta varten kahtena peräkkäisenä päivänä sykliä kohden, jos potilas sietää tämän. Suositeltavana tavoitteena on kerätä vähintään 20×10^6 CD34⁺-solua/kg lääkevalmisteen valmistusta varten. Kerätyt solut tulee lähettää valmistukseen, vaikka keräyksen kokonaistavoitetta ei saavutettaisi. Lisäksi varalle on kerättävä muuntamattomia soluja, vähintään 2×10^6 CD34⁺-solua/kg. Varasolut voidaan kerätä tarpeen mukaan kolmantena solujen keruupäivänä.

Jos Casgevy-valmisteen minimiannosta ei saavuteta lääkevalmisteen ensimmäisen valmistuksen jälkeen, potilaalle on tehtävä täydentäviä mobilisaatio- ja afereesisyklejä, jotta soluja saadaan lääkevalmisteen lisävalmistusta varten. Kunkin mobilisaatio- ja afereesisyklin välillä on pidettävä vähintään 14 päivän tauko.

Muuntamattomat varasolut ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) on kerättävä potilaalta ja pakastettava ennen myeloablatiivista esihoidoa ja Casgevy-infuusiota.

Muuntamattomia soluja saatetaan tarvita varahoitoon seuraavissa tapauksissa: Casgevy-valmisteen laadun heikentyminen myeloablatiivisen esihoidon aloittamisen jälkeen ja ennen Casgevy-infuusiota; neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistuminen; siirteen menetys Casgevy-infusion jälkeen.

Ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisessä tutkimuksessa käytetystä mobilisaatiohoidosta. Lue mobilisaatioon käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot ennen Casgevy-hoitoa.

Beetatalassemia

Ennen afereesitoimenpidettä potilaille on suositeltavaa tehdä yksi tai useampi punasolusiirto, jotta hemoglobiinin kokonaispitoisuus pysyy tasolla ≥ 110 g/l.

Sirppisolautauti

Ennen afereesitoimenpidettä potilaille on suositeltavaa tehdä punasolujen vaihto tai yksi tai useampi yksinkertainen punasolusiirto, jotta hemoglobiini S -pitoisuuden osuus hemoglobiinin kokonaispitoisuudesta pysyy tasolla < 30 % ja hemoglobiinin kokonaispitoisuus tasolla ≤ 110 g/l.

Taudinkulkua muuntavat hoidot (esim. hydroksiurea/hydroksikarbamidi, kritsanlitsumabi, vokselotori) täytyy lopettaa 8 viikkoa ennen mobilisaation ja esihoidon suunniteltua aloittamista.

Granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF) ei saa käyttää mobilisaatioon potilaille, joilla on sirppisolautauti.

Esihoito

Ennen Casgevy-infuusiota on annettava täydellinen myeloablatiivinen esihoito. Esihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin tarvittava, koko Casgevy-annoksen kattava määrä injektioipulloja on toimitettu hyväksyttyyn hoitokeskukseen ja varalle kerättyjen muuntamattomien CD34⁺-solujen saatavuus on vahvistettu. Ks. kohdasta 5.1 kuvaus kliinisessä tutkimuksessa käytetystä esihoidosta. Lue myeloablatiiviseen esihoidoon käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot ennen hoitoa.

Beetatalassemia

On suositeltavaa, että potilaiden hemoglobiinin kokonaispitoisuus pysyy tasolla ≥ 110 g/l myeloablatiivisen esihoidon aloittamista edeltävien 60 päivän ajan.

Sirppisolautauti

On suositeltavaa, että potilaille tehdään punasolujen vaihto tai yksi tai useampi yksinkertainen punasolusiirto vähintään 8 viikon ajan ennen myeloablatiivisen esihoidon aloittamista, jotta hemoglobiini S -pitoisuuden osuus hemoglobiinin kokonaispitoisuudesta pysyy tasolla < 30 % ja hemoglobiinin kokonaispitoisuus tasolla ≤ 110 g/l. Taudinkulkua muuntavat hoidot (esim. hydroksiurea/hydroksikarbamidi, kritsanlitsumabi, vokselotori) on lopetettava, kun punasolujen vaihdot tai yksinkertaiset punasolusiirrot aloitetaan.

Rautakelaatiohoito täytyy lopettaa vähintään 7 päivää ennen myeloablatiivista esihoidoa.

Lisäksi on harkittava kouristuskohotausten estolääkitystä. Ks. myeloablatiiviseen esihoidoon käytettävän lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa olevat tiedot lääkeyhteisvaikutuksista.

Estolääkitystä maksan veno-okklusiivisen taudin / sinusoidaalisen obstruktio-oireyhtymän varalta on harkittava, vakiintuneiden suositusten mukaisesti.

Ennen myeloablatiivisen esihoidon aloittamista on varmistettava, että Casgevy-annokseen tarvittava määrä injektioipulloja sekä muuntamattomat solut varahoitoa varten ovat saatavilla. Varmista injektioipullojen määrä ja Casgevy-valmisteen kokonaisannos valmisteen mukana toimitetusta eräselosteesta (LIS).

Esilääkitys

On suositeltavaa, että potilaille annetaan esilääkitys parasetamolilla ja difenhydramiinilla tai vastaavilla lääkevalmisteilla vakiintuneiden suositusten mukaisesti. Näin vähennetään infuusioreaktion todennäköisyyttä.

Erityisryhmät

Vähintään 35 vuoden ikäiset potilaat

Casgevy-valmistetta ei ole tutkittu yli 35 vuoden ikäisillä potilailla. Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu. Hoidon yksilöllistä hyötyä potilaalle on arvioitava suhteessa hematopoieettisten kantasolujen siirron riskeihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Casgevy-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Casgevy-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

HIV:lle, hepatiitti B -virukselle tai hepatiitti C -virukselle seropositiiviset potilaat

Casgevy-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on HIV-1, HIV-2, hepatiitti B tai hepatiitti C. Ennen solujen keräämistä lääkevalmisteen valmistusta varten potilaat on seulottava HIV-1:n, HIV-2:n, hepatiitti B:n, hepatiitti C:n ja muiden tartunnanaiheuttajien varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Casgevy-valmistetta ei saa käyttää potilaille, joilla on aktiivinen HIV-1, HIV-2, hepatiitti B tai hepatiitti C.

Potilaat, joille on aiemmin tehty hematopoieettisten kantasolujen siirto

Casgevy-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joille on aiemmin tehty allogeeninen tai autologinen hematopoieettisten kantasolujen siirto. Casgevy-hoitoa ei suositella tällaisille potilaille.

Antotapa

Casgevy on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi.

Myeloablatiivisen esihoidon päätyttyä on odotettava vähintään 48 tuntia ennen Casgevy-infuusion antamista. Casgevy on annettava vähintään 48 tuntia ja enintään 7 päivää myeloablatiivisen esihoidon viimeisen annoksen jälkeen.

Ennen sulattamista ja antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Casgevy-injektiopulloissa ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Myös injektiopullojen kokonaismäärä on tarkistettava eräselosteessa (LIS) olevista potilaskohtaisista tiedoista (ks. kohta 4.4).

Casgevy annetaan boluksena laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta. Casgevy-infuusio täytyy tehdä mahdollisimman nopeasti ja enintään 20 minuutin kuluessa sulatuksesta. Jos injektiopulloja on toimitettu enemmän kuin yksi, **kaikki injektiopullot on annettava**. Kunkin injektiopullon koko sisältö täytyy infusoida.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua, antamista, toimenpiteitä vahinkoaltistumisen tapauksessa sekä Casgevy-valmisteen hävittämistä, on esitetty kohdassa 6.6.

Casgevy-valmisteen annon jälkeen

Casgevy-infuusion jälkeen täytyy noudattaa vakiintuneita käytäntöjä, jotka koskevat potilaan seurantaa ja hoitoa hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen, mukaan lukien täydellisen veren kuvan ja verensiirtojen tarpeen seuranta.

Casgevy-infuusion jälkeisten 3 kuukauden aikana tarvittavat verivalmisteet täytyy säteilyttää.

Rautakelaatiohoidon uudelleen aloittaminen saattaa olla tarpeen Casgevy-infuusion jälkeen. Ei-melosuppressiivisten rautaa kelatoivien aineiden käyttöä on vältettävä vähintään 3 kuukauden ajan ja melosuppressiivisten rautaa kelatoivien aineiden käyttöä vähintään 6 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Flebotomia voidaan tarvittaessa käyttää rautakelaation sijaan (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mobilisaatioon ja myeloablatiiviseen esihoitoon käytettävien lääkevalmisteiden vasta-aiheet on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mobilisaatioon ja myeloablatiiviseen esihoitoon käytettäviä lääkevalmisteita koskevat varoitukset ja varotoimet on otettava huomioon.

Jäljitettävyyys

Jäljitettävyyksvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi lääkevalmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Casgevy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Casgevy-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja eräselosteessa (LIS) olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Casgevy on steriili eikä sisällä mykoplasmaa tai endotoksiineja, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Casgevy-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Casgevy-valmisteen käytössä, myös Cas9:n takia. Vakavia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa, saattaa aiheutua Casgevy-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidista (DMSO) tai dekstraani 40:stä. Potilaita on valvottava tiiviisti infuusion aikana ja sen jälkeen. Elintoimintoja (verenpaine, syketiheys ja happisaturaatio) ja mahdollisten oireiden esiintymistä on seurattava ennen infuusion aloittamista ja noin 30 minuutin välein ensimmäisen Casgevy-injektiopullon infusoinnista kunnes viimeisen Casgevy-injektiopullon infusoinnista on kulunut 2 tuntia.

Neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistumisen

Neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistuminen on mahdollinen riski hematopoieettisten kantasolujen siirrossa. Epäonnistuminen määritellään neutrofiilimäärän riittämättömänä palautumisena Casgevy-infuusion jälkeen ja muuntamattomien CD34⁺-varasolujen antamisen tarpeena. Potilaiden absoluuttista neutrofiilimäärää täytyy seurata, ja infektiot täytyy hoitaa vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistuessa potilaalle täytyy antaa CD34⁺-varasoluja infuusiona (ks. kohta 4.8).

Verihiutalemäärän palautumisen viivästyminen

Verihiutalemäärän palautumisaikojen mediaanien on havaittu olevan pidempiä Casgevy-hoidossa verrattuna allogeeniseen hematopoieettisten kantasolujen siirtoon. Verenvuotoriski on lisääntynyt verihiutalemäärän palautumiseen saakka.

Potilaita täytyy seurata verenvuodon varalta vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Verihiutalemäärää on seurattava tiheästi sen palautumiseen ja normalisoitumiseen saakka. Verihiutalemäärän mittausta ja muut asianmukaiset tutkimukset täytyy tehdä aina, kun verenvuotoon viittaavia kliinisiä oireita havaitaan (ks. kohta 4.8).

Riittämättömän mobilisaation/afereesin riski sirppisolutautia sairastavilla potilailla

Sirppisolutautia sairastavat potilaat saattavat tarvita useamman mobilisaatio- ja afereesisyklin kuin verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavat potilaat, ja riittämättömän mobilisaation/afereesin riski on näillä potilailla suurempi. Ks. kohdasta 4.2 suositukset CD34⁺-solujen kokonaiskeräystavoitteesta. Ks. kohdasta 5.1 tiedot mobilisaatio- ja afereesisykliä keskilukumäärästä ja hoidon keskeyttäneiden potilaiden kokonaisosuuksista.

Geenimuokkaukseen liittyvä karsinogeneesi

Casgevy-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yhtään myelodysplasia-, leukemia- tai lymfoomatapausta. Geenimuokkaukseen liittyy teoreettinen karsinogeenisen riski. Potilaita on seurattava (mukaan lukien täydellinen verenkuvasta) vähintään vuosittain 15 vuoden ajan Casgevy-hoidon jälkeen. Jos potilaalla havaitaan myelodysplasia, leukemia tai lymfooma, myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan on otettava yhteyttä asianmukaisten analysoitavien näytteiden määrittämiseksi.

Immunogeenisuus

Casgevy-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei todettu mitään immuunivälitteisiä reaktioita. Ei tiedetä, voivatko aiemmin kehittyneet Cas9-vasta-aineet (esimerkiksi äskettäisen *Streptococcus pyogenes* -infektion jälkeen) johtaa immuunivälitteisiin reaktioihin ja/tai Cas9-jäänteitä sisältävien solujen puhdistumaan.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Casgevy-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaita täytyy seurata vuosittain (täydellinen verenkuvasta mukaan lukien) vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Potilaiden odotetaan kirjautuvan pitkäaikaisen seurannan ohjelmaan, jotta voidaan selvittää paremmin Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 5,3–70 mg natriumia per injektiopullo. Tämä vastaa 0,3–4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mobilisaatioon ja myeloablatiiviseen esihoitoon käytettävien lääkevalmisteiden lääkeyhteisvaikutukset on otettava huomioon.

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Casgevy-valmisteella ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -perheeseen kuuluvien entsyymien tai kuljettajaproteiinien kanssa.

Hydroksiurean/hydroksikarbamidin käyttö täytyy lopettaa vähintään 8 viikkoa ennen mobilisaation ja esihoidon aloittamista. Hydroksiurean/hydroksikarbamidin käytöstä Casgevy-infuusion jälkeen ei ole kokemusta.

Vokselotorin ja kritsanlitsumabin käyttö on lopetettava vähintään 8 viikkoa ennen mobilisaation ja esihoidon aloittamista, sillä ei tiedetä, onko niillä mahdollisia yhteisvaikutuksia mobilisaatioon ja myeloablatiiviseen esihoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa.

Rautaa kelatoivien aineiden käyttö täytyy lopettaa vähintään 7 päivää ennen myeloablatiivisen esihoidon aloittamista, sillä yhteisvaikutukset esihoitoon käytettävän lääkevalmisteen kanssa ovat mahdollisia. Jotkin rautaa kelatoivat aineet ovat myelosuppressiivisia. Ei-myelosuppressiivisten rautaa kelatoivien aineiden käyttöä on vältettävä vähintään 3 kuukauden ajan ja myelosuppressiivisten rautaa kelatoivien aineiden käyttöä vähintään 6 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Flebotomia voidaan tarvittaessa käyttää rautakelaation sijaan.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Casgevy-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen esilääkityksen aloittamista, Casgevy-hoidon aikana eikä ennen kuin hematologinen järjestelmä on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Negatiivinen raskaustesti seerumista on vahvistettava ennen jokaista mobilisaatiosykliä sekä uudelleen ennen myeloablatiivista esihoitoa. Altistumista koskevia tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin antaa tarkkaa suositusta ehkäisyn käytön kestosta Casgevy-hoidon jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, jotka voivat siirtää lapsen, on käytettävä tehokasta ehkäisyä mobilisaation alkamisesta vähintään siihen saakka, kunnes myeloablatiivisen esihoidon antamisesta on kulunut 6 kuukautta. Ks. myös myeloablatiivisen esihoitoon käytettävän lääkevalmisteen valmisteyhteenveto.

Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja eksagamglogeeniautotemseelin käytöstä raskaana oleville naisille. Eksagamglogeeniautotemseelillä ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita sen arvioimiseksi, voiko raskaana olevalle naiselle annettu eksagamglogeeniautotemseeli aiheuttaa haittaa sikiölle. Ei tiedetä, voiko eksagamglogeeniautotemseeli siirtyä sikiöön. Casgevy-valmistetta ei saa antaa raskauden aikana myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvän riskin vuoksi. Casgevy-infuusion jälkeisestä raskaudesta on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa (ks. edellä olevat ohjeet ehkäisystä).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eksagamglogeeniautotemseeli ihmisen rintamaitoon tai siirtyykö se rintaruokittavaan lapseen. Tietoja ei ole saatavilla.

Ks. mobilisaatioon ja myeloablatiivisen esihoitoon käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoista ohjeet valmisteiden käytöstä rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava esihoiton ajaksi myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvien mahdollisten riskien vuoksi.

Casgevy-hoidon jälkeistä rintaruokintaa koskevasta päätöksestä on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja mahdolliset Casgevy-hoidosta tai äidin sairaudesta aiheutuvat haittatapahtumat.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja eksagamglogeeniautotemseelin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa ei ole arvioitu vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvästä hedelmättömyysriskistä on saatavilla tietoja. Ennen hoitoa on siksi suositeltavaa harkita vaihtoehtoja hedelmällisyyden säilyttämiseksi, kuten siemennesteen tai munasolujen pakastamista, mikäli se on mahdollista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Casgevy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Mobilisaatioon ja myeloablatiiviseen esihoitoon käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Casgevy-valmisteen turvallisuutta arvioitiin kahdessa avoimessa, yhden hoitoryhmän käsittävissä tutkimuksissa (tutkimus 111 ja tutkimus 121) ja yhdessä pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (tutkimus 131), joissa Casgevy-hoitoa sai yhteensä 97 nuorta tai aikuista, verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa tai sirppisolutautia sairastavaa potilasta.

Casgevy-hoitoa edelsi perifeerisen veren mobilisaatio granulosityttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä (G-CSF) ja pleriksaforilla verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla potilailla ja pelkällä pleriksaforilla sirppisolutautia sairastavilla potilailla sekä afereesi ja myeloablatiivinen esihoito busulfaanilla.

Turvallisuusprofiili oli pääosin yhdenmukainen mobilisaation ja afereesin jälkeisen busulfaanilla annetun myeloablatiivisen esihoiton ja hematopoieettisten kantasolujen siirron odotetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Casgevy-valmisteen annon jälkeisen seurannan mediaanikesto (min.; maks.) oli 22,8 (2,1; 51,1) kuukautta verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla potilailla (n = 54) ja 17,5 (1,2; 46,2) kuukautta sirppisolutautia sairastavilla potilailla (n = 43).

Casgevy-valmisteseen yhdistettyjä vakavia haittavaikutuksia esiintyi 2:lla (3,7 %) verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavista potilaista, joista toisella (1,9 %) nämä haittavaikutukset olivat hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä ja päänsärky ja toisella (1,9 %) siirteen tarttumisen viivästymisen ja trombosytopenia. Kenelläkään sirppisolutautia sairastavista potilaista ei esiintynyt Casgevy-valmisteseen yhdistettyjä vakavia haittavaikutuksia.

Yhdellä (1,9 %) verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavista potilaista esiintyi henkeä uhkaavana vakavana haittavaikutuksena pikkuaivojen verenvuotoa, joka yhdistettiin busulfaanilla annettuun myeloablatiiviseen esihoitoon.

Yksi (2,3 %) sirppisolutautia sairastavista potilaista kuoli COVID-19-infektion aiheuttamaan hengitysvajaukseen. Tapahtuma ei liittynyt Casgevy-hoittoon.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyden mukaan. Yleisyydsuokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on kussakin yleisyydsuokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukoissa 1, 2, 3 ja 4 on lueteltu Casgevy-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla ja sirppisolutautia sairastavilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset, jotka yhdistettiin mobilisaatioon/afereesiin G-CSF:llä ja pleriksaforilla (taulukko 1), mobilisaatioon/afereesiin pelkällä pleriksaforilla (taulukko 2), busulfaanilla annettuun myeloablatiiviseen esihoitoon (taulukko 3) tai Casgevy-hoittoon (taulukko 4).

Taulukko 1: Mobilisaatioon/afereesiin yhdistetyt haittavaikutukset verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla, G-CSF:ää ja pleriksaforia saaneilla potilailla (N = 59)

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen
Veri ja imukudos		Leukosytoosi, trombositopenia
Aineenvaihdunta ja ravitus		Hypokalemia
Hermosto	Päänsärky	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu, oksentelu, ripuli, suun hypoestesia
Luusto lihakset ja sidekudos	Lihäs- ja luukipu *	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu, kuume

* Lihäs- ja luukipu käsitti selkävun, luukivun, lihas- ja luuperäisen rintakivun, niskakivun, ei-sydänperäisen rintakivun ja raajakivun.

Taulukko 2: Mobilisaatioon/afereesiin yhdistetyt haittavaikutukset sirppisolutautia sairastavilla, pleriksaforia saaneilla potilailla (N = 59)

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen
Veri ja imukudos		Sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi
Aineenvaihdunta ja ravitus		Hyperfosfatemia, hypomagnesemia
Hermosto	Päänsärky	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Äkillinen keuhko-oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu *, pahoinvointi, oksentelu	Ripuli
Luusto lihakset ja sidekudos	Lihäs- ja luukipu †	Nivelkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu, kuume

* Vatsakipu käsitti ylävatsakivun.

† Lihäs- ja luukipu käsitti selkävun, luukivun, rintakivun, niskakivun, ei-sydänperäisen rintakivun ja raajakivun.

Taulukko 3: Busulfaanilla annettuun myeloablatiiviseen esihoitoon yhdistetyt haittavaikutukset verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa ja sirppisoluttautia sairastavilla potilailla (n = 97) *

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot		Keuhkokuume, sepsis, Klebsiella-bakteerin aiheuttama sepsis, suun kandidiaasi, follikuliitti
Veri ja imukudos	Trombosytopenia, kuumeinen neutropenia, neutropenia, anemia, lymfopenia †, leukopenia	Pansytopenia, retikulosytopenia, splenomegalia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikentyminen, hypokalemia, hyperfosfatemia, hypomagnesemia, nesteretentio, hypofosfatemia	Hypoalbuminemia, hypokalsemia
Hermosto	Päänsärky	Pikkuaivojen verenvuoto, hydrokefalus, perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia, neuralgia, makuhäiriö
Silmät		Näön hämartyminen, kuivasilmäisyys
Sydän		Takykardia
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto, suunielun kipu	Hengitysvajaus, idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä, hypoksia, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	Limakalvotulehdus ‡, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu §, ripuli, ummetus, mahatulehdus	koliitti, dyspepsia, ienverenvuoto, ruokatorven refluksitauti, verioksennus, ruokatorvitulehdus, nielemishäiriö, maha-suolikanavan tulehdus, ulosteen verisyys, suun haavaumat
Maksa ja sappi	Maksan veno-okklusiivinen tauti, hyperbilirubinemia, alaniiniaminotransferaasin nousu	Aspartaattiaminotransferaasin nousu, hepatomegalia, gammaglutamyylitransferaasin nousu
Iho ja ihonalainen kudos	Pigmenttihäiriö #, ihon hilseily, hiustenlähtö, hiussuonipurkaumat, kuiva iho, ihottuma **	Kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihäs- ja luukipu ††	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria, hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat		Amenorrea, kuukautisten välivuoto, ulkosynnyttimien ja emättimen kipu, kuukautiskipu, epäsäännölliset kuukautiset, ennenaikainen menopaussi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume, väsymys	Kipu
Tutkimukset	Painonlasku	INR-arvon nousu, C-reaktiivisen proteiinin nousu, painonnousu

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen
Vammat ja myrkytykset		Siirteen tarttumisen viivästyminen, ihonalainen hematooma, ihon abraasio, ihon laseraatio

* Yleisyys perustuu suurimpaan ilmaantuvuuteen tutkimuksessa 111 verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla potilailla tai tutkimuksessa 121 sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

† Lymfopenia käsitti CD4-lymfosyyttien määrän laskun ja lymfosyyttien määrän laskun.

‡ Limakalvotulehdus käsitti peräaukon tulehduksen, limakalvotulehduksen, nielutulehduksen ja suutulehduksen.

§ Vatsakipu käsitti epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, alavatsakivun, ylävatsakivun, vatsan arkuuden ja epämiellyttävät tuntemukset keskiylävatsassa.

Pigmenttihäiriö käsitti kynsien pigmentaation, ihon hyperpigmentaation ja ihon hypopigmentaation.

** Ihottuma käsitti ihotulehduksen, punoittavan ihottuman, makulaarisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman ja papulaarisen ihottuman.

†† Lihas- ja luukipu käsitti selkäkivun, luukivun, rintakivun ja raajakivun.

Taulukko 4: Casgevy-hoitoon yhdistetyt haittavaikutukset verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa ja sirppisolutautia sairastavilla potilailla (n = 97) *

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Hyvin yleinen	Yleinen
Veri ja imukudos	Lymfopenia †, ‡	Trombosytopenia †, neutropenia †, anemia †, leukopenia †
Immuunijärjestelmä		Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypokalsemia †
Hermosto		Päänsärky †, parestesia
Sydän		Takykardia †
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä †, nenäverenvuoto †
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma †, §, hiussuonipurkaumat †
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Vilunväristykset †, kuume †
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Siirteen tarttumisen viivästyminen †, infuusioon liittyvät reaktiot #

* Yleisyys perustuu suurimpaan ilmaantuvuuteen tutkimuksessa 111 verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla potilailla tai tutkimuksessa 121 sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

† Vähintään yksi tapahtuma yhdistettiin myös busulfaanilla annettuun myeloablatiiviseen esihoitoon.

‡ Lymfopenia käsitti CD4-lymfosyyttien määrän laskun ja lymfosyyttien määrän laskun.

§ Ihottuma käsitti ihotulehduksen.

Infuusioon liittyvät reaktiot käsittivät vilunväristykset, sinustakykardian ja takykardian.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Verihiutalemäärän palautuminen

Verihiutalemäärän palautuminen määriteltiin 3:na peräkkäisenä verihiutalemääränä $\geq 20 \times 10^9/l$ verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla potilailla ja 3:na peräkkäisenä verihiutalemääränä $\geq 50 \times 10^9/l$ sirppisolutautia sairastavilla potilailla 3:na eri Casgevy-infuusion jälkeisenä päivänä mitattuna, kun potilaalle ei oltu tehty verihautalesiirtoja 7 päivään. Verihiutalemäärä palautui kaikilla potilailla.

Tutkimuksessa 111 mediaaniaika (min.; maks.) verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavien potilaiden verihiutalemäärän palautumiseen oli 44 (20; 200) päivää (n = 53). Yhden potilaan verihiutalemäärä palautui välianalyysin jälkeen. Mediaaniaika (min.; maks.) verihiutalemäärän palautumiseen oli 45 (20; 199) päivää nuorilla potilailla ja 40 (24; 200) päivää aikuisilla potilailla. Mediaaniaika verihiutalemäärän palautumiseen oli lyhyempi pernattomilla potilailla kuin potilailla,

joilla oli ehjä perna. Mediaaniaika (min.; maks.) verihutalemäärän palautumiseen oli pernattomilla potilailla 34,5 (20; 78) päivää ja potilailla, joilla oli normaalisti toimiva perna, 46 (27; 200) päivää.

Tutkimuksessa 121 mediaaniaika (min.; maks.) sirppisolutautia sairastavien potilaiden verihutalemäärän palautumiseen oli 35 (23; 126) päivää (n = 43). Mediaaniaika (min.; maks.) verihutalemäärän palautumiseen oli nuorilla potilailla 44,5 (23; 81) päivää ja aikuisilla potilailla 32 (23; 126) päivää.

Verenvuototapahtumien ja verihutalemäärän palautumista edeltävän ajan välillä ei havaittu yhteyttä Casgevy-hoidon jälkeen.

Neutrofiilimäärän palautuminen

Neutrofiilimäärän palautuminen määriteltiin 3:nä peräkkäisenä absoluuttisena neutrofiilimääränä ≥ 500 solua/ μ l mitattuna 3:nä eri päivänä Casgevy-infuusion jälkeen ilman muuntamattomien CD34⁺-varasolujen käyttöä. Neutrofiilimäärä palautui kaikilla potilailla, eikä kenellekään potilaalle annettu CD34⁺-varasoluja.

Tutkimuksessa 111 mediaaniaika (min.; maks.) verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavien potilaiden neutrofiilimäärän palautumiseen oli 29 (12; 56) päivää (n = 54). Mediaaniaika (min.; maks.) neutrofiilimäärän palautumiseen oli nuorilla potilailla 31 (19; 56) päivää ja aikuisilla potilailla 29 (12; 40) päivää.

Tutkimuksessa 121 mediaaniaika (min.; maks.) sirppisolutautia sairastavien potilaiden neutrofiilimäärän palautumiseen oli 27 (15; 40) päivää (n = 43). Mediaaniaika (min.; maks.) neutrofiilimäärän palautumiseen oli nuorilla potilailla 28 (24; 40) päivää ja aikuisilla potilailla 26 (15; 38) päivää.

Infektioiden ja neutrofiilimäärän palautumista edeltävän ajan välillä ei havaittu yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Casgevy-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 31 nuorella 12 – < 18 vuoden ikäisellä potilaalla, joilla oli verensiirtoja vaativa beetatalasemia tai sirppisolutauti. Mediaani-ikä (min.; maks.) oli verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla nuorilla potilailla 14 (12; 17) vuotta ja sirppisolutautia sairastavilla nuorilla potilailla 15 (12; 17) vuotta. Seurannan mediaanikesto (min.; maks.) oli verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla nuorilla potilailla 19,6 (2,1; 26,6) kuukautta ja sirppisolutautia sairastavilla nuorilla potilailla 14,7 (2,5; 18,7) kuukautta. Turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen yhdenmukainen nuorten ja aikuisten potilaiden välillä. Siirteen tarttumisajat olivat samankaltaisia nuorilla ja aikuisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, muut hematologiset valmisteet, ATC-koodi: B06AX05

Vaikutusmekanismi

Casgevy on soluhoidollääkevalmiste, joka koostuu CRISPR/Cas9-tekniikalla *ex vivo* muokatuista autologisista CD34⁺-HSPC-soluista. Erittäin spesifisen opas-RNA:n avulla CRISPR/Cas9 kykenee tekemään tarkan DNA:n molempien juosteiden katkoksen kriittisen transkriptiotekijän (GATA1) sitoutumispaikassa *BCL11A*-geenin erytroidispesifisellä tehostaja-alueella. Muokkauksen tuloksena GATA1-transkriptiotekijän sitoutuminen estyy pysyvästi ja *BCL11A*:n ekspressio vähenee. Vähentynyt *BCL11A*:n ekspressio lisää γ -globiinin ekspressiota ja fetaalihemoglobiinin tuotantoa erytroidisissa soluissa ja korjaa näin verensiirtoja vaativalle beetatalassemialle ominaista globiinin puutetta ja sirppisolutaudille ominaista globiinin poikkeavuutta, jotka ovat sairauksien perussyitä. Verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla γ -globiinin tuotannon odotetaan korjaavan α -globiinin ja non- α -globiinin epätasapainoa ja siten vähentävän tehotonta erytropoiesia ja hemolyyseja ja lisäävän hemoglobiinin kokonaispitoisuutta. Vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla potilailla fetaalihemoglobiinin ekspression odotetaan vähentävän solunsisäistä hemoglobiini S - pitoisuutta ja siten estävän punasolujen sirppiytymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Casgevy-valmisteen tehoa arvioitiin nuorilla ja aikuisilla verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa tai sirppisolutautia sairastavilla potilailla kahdessa avoimessa, yhden hoitoryhmän käsittävässä tutkimuksessa (tutkimus 111 ja tutkimus 121) ja yhdessä pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (tutkimus 131).

Verensiirtoja vaativa beetatalasemia

Tutkimus 111 on käynnissä oleva avoin, yhden hoitoryhmän käsittävä monikeskustutkimus, jossa arvioidaan Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aikuisilla ja nuorilla verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla. Potilaita, jotka päättivät 24 kuukauden seurantajakson tutkimuksessa 111, pyydettiin mukaan tutkimukseen 131, joka on käynnissä oleva pitkäaikainen turvallisuutta ja tehoa arvioiva tutkimus.

Osallistuakseen tutkimukseen potilaiden oli pitänyt saada punasolusiirtoja vähintään 100 ml/kg/vuosi tai 10 yksikköä/vuosi tutkimukseen ottamista edeltävien 2 vuoden aikana. Lisäksi potilailla piti olla ≥ 80 %:n tulos Lansky tai Karnofsky toimintakykyasteikolla.

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden saatavilla oli potilaalle sukua oleva HLA-yhteensopiva hematopoieettisten kantasolujen luovuttaja. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli vaikeasti kohonnut sydämen rautapitoisuus (potilaat, joiden sydämen T2*-relaksaatioaika magneettikuvauksessa oli alle 10 ms) tai pitkälle edennyt maksasairaus. Kaikille potilaille tehtiin maksan magneettikuvaus. Potilaille, joiden maksan rautapitoisuus oli magneettikuvauksen perusteella ≥ 15 mg/g, tehtiin maksabiopsia lisäarviointia varten. Potilaita, joilla havaittiin maksabiopsian perusteella silloittava fibroosi tai kirroosi, ei otettu tutkimukseen.

Mobilisaation tutkimuksessa 111 aloittaneista 59 potilaasta 3 potilaan (5,1 %) hoito keskeytettiin ennen Casgevy-infusiota. Keskeytyksen syy oli jokaisella 3 potilaalla suostumuksen peruminen.

Tärkeimmät demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty (1) kaikkien tutkimukseen 111 otettujen potilaiden osalta ja (2) kaikkien Casgevy-infusion tutkimuksessa 111 saaneiden potilaiden osalta taulukossa 5.

Taulukko 5: Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa 111

Demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet	Casgevy Tutkimukseen otetut potilaat (n = 59) §	Casgevy Infuusion saaneet potilaat † (n = 54)
Ikä, n (%) Aikuiset (≥ 18 ja ≤ 35 vuotta) Nuoret (≥ 12 ja < 18 vuotta) Kaikki ikäryhmät (≥ 12 ja ≤ 35 vuotta) Mediaani (min.; maks.)	39 (66,1 %) 20 (33,9 %) 19 (12; 35)	35 (64,8 %) 19 (35,2 %) 20 (12; 35)
Sukupuoli, n (%) Naiset Miehet	28 (47,5 %) 31 (52,5 %)	25 (46,3 %) 29 (53,7 %)
Rotu, n (%) Aasialaiset Valkoihoiset Moniroituiset Muut Tietoa ei kerätty	25 (42,4 %) 19 (32,2 %) 3 (5,1 %) 3 (5,1 %) 9 (15,3 %)	23 (42,6 %) 18 (33,3 %) 3 (5,6 %) 2 (3,7 %) 8 (14,8 %)
Genotyyppi, n (%) β ⁰ /β ⁰ -genotyypin kaltainen ‡ Muun kuin β ⁰ /β ⁰ -genotyypin kaltainen	38 (64,4 %) 21 (35,6 %)	33 (61,1 %) 21 (38,9 %)
Vuotuistettu siirrettyjen punasolujen määrä (ml/kg) lähtötilanteessa Mediaani (min.; maks.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Vuotuistettu punasolusiirtokertojen määrä lähtötilanteessa Mediaani (min.; maks.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Koskematon perna, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Maksan rautapitoisuus (mg/g) lähtötilanteessa Mediaani (min.; maks.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Sydämen rautapitoisuutta mittaava T2*-relaksaatioaika (msek) lähtötilanteessa Mediaani (min.; maks.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Seerumin ferritiinipitoisuus (pmol/l) lähtötilanteessa Mediaani (min.; maks.)	3 100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

§ n = kaikki tutkimukseen otetut potilaat, jotka allekirjoittivat tietoisensaustumuksen.

† Välianalyysi perustuu tietoihin vuoden 2023 huhtikuun tiedonkeruun katkaisupisteessä, jolloin 54 potilaalle oli annettu Casgevy-valmistetta, ja 2 potilasta odotti Casgevy-infusiota.

‡ Vähäinen tai puuttuva endogeeninen β-globiinin tuotanto (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 ja IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilisaatio ja afereesi

Hemoglobiinin kokonaispitoisuuden ylläpitämiseksi tasolla ≥ 110 g/l potilaille annettiin punasolusiirtoja ennen mobilisaatiota ja afereesia, ja punasolusiirtojen tekemistä jatkettiin myeloablatiivisen esihoidon alkamiseen saakka.

Kantasolujen mobilisoimiseksi afereesia varten tutkimuksen 111 potilaille annettiin granulositytiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF). Potilaille, joilla oli perna, ennalta määritetty G-CSF-annos oli 5 mikrog/kg injektiona laskimoon tai ihon alle noin 12 tunnin välein 5–6 päivän ajan. Potilaille, joiden perna oli poistettu, ennalta määritetty G-CSF-annos oli 5 mikrog/kg kerran päivässä 5–6 päivän ajan. Pernattomien potilaiden annos suurennettiin 12 tunnin välein annettavaksi, jos valkosolumäärä ja perifeerisen veren CD34⁺-solumäärä eivät kasvaneet. Neljän päivän G-CSF-hoidon jälkeen kaikki potilaat saivat pleriksaforia ennalta määritetyllä annoksella 0,24 mg/kg injektiona ihon alle noin 4–6 tuntia ennen kutakin suunniteltua afereesia. Afereesi tehtiin enintään 3:na peräkkäisenä päivänä valmistusta ja muuntamattomia CD34⁺-varasoluja varten tarvittavan tavoitesolumäärän

keräämiseksi. Casgevy-valmisteen valmistukseen ja CD34⁺-varasolujen keräämiseen tarvittavien mobilisaatio- ja afereesisykliä keskilukumäärä (keskihajonta) oli 1,3 (0,7) ja mediaanilukumäärä (min.; maks.) 1 (1; 4).

Esihoito

Kaikille potilaille annettiin täydellinen myeloablatiivinen esihoito busulfaanilla ennen Casgevy-hoitoa. Busulfaania annettiin laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta 4:nä peräkkäisenä päivänä. Ennalta määritetty aloitusannos oli 3,2 mg/kg kerran päivässä tai 0,8 mg/kg 6 tunnin välein. Busulfaanin pitoisuutta plasmassa seurattiin sarjanäytteiden avulla, ja annosta säädettiin, jotta altistus pysyi tavoitealueella. Kerran päivässä annossa 4 päivän kumulatiivisen busulfaanialtistuksen tavoite oli 82 mg*h/l (vaihteluväli: 74–90 mg*h/l), joka vastasi AUC_{0-24h}-arvoa 5 000 µM*min (vaihteluväli: 4 500–5 500 µM*min). Kuuden tunnin välein annossa 4 päivän kumulatiivisen busulfaanialtistuksen tavoite oli 74 mg*h/l (vaihteluväli: 59–89 mg*h/l), joka vastasi AUC_{0-6h}-arvoa 1 125 µM*min (vaihteluväli: 900–1 350 µM*min).

Kaikki potilaat saivat kouristuskohtausten estolääkitystä muilla lääkeaineilla kuin fenytoiinilla ennen busulfaanilla annettavan esihoidon alkamista. Fenytoiinia ei käytetty kouristuskohtausten ennaltaehkäisyyn sen sytokromi P450 -entsyymejä indusoivan ja siten busulfaanin puhdistumaa lisäävän vaikutuksen vuoksi.

Estolääkitystä maksan veno-okklusiivisen taudin / sinusoidaalisen obstruktio-oireyhtymän varalta annettiin vakiintuneiden suositusten mukaisesti.

Casgevy-valmisteen anto

Potilaat saivat Casgevy-valmistetta infuusiona laskimoon mediaaniannoksella (min.; maks.) 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺-solua/kg. Kaikille potilaille annettiin antihistamiinia ja kuumelääkettä ennen Casgevy-infusiota.

Casgevy-valmisteen annon jälkeen

G-CSF-hoitoa ei suositeltu ensimmäisten 21 päivän aikana Casgevy-infuusion jälkeen. Koska Casgevy on autologinen hoito, immunosuppressiivisia lääkkeitä ei tarvittu ensimmäisen myeloablatiivisen esihoidon jälkeen.

Tehoa koskevat tulokset: beetatalassemia

Tutkimuksen välianalyysi käsitti 42 ensisijaiseen tehoanalyysiin soveltuvaa potilasta, jotka olivat saaneet Casgevy-valmistetta. Ensisijaiseen tehoanalyysiin soveltuviksi potilaiksi (ensisijaisen tehoanalyysin joukko) määriteltiin ne tutkittavat, joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Välianalyysin ajankohtana tutkimukseen oli otettu 59 potilasta, ja 54 potilasta oli saanut Casgevy-valmistetta. Casgevy-infuusion jälkeisen seurannan mediaanikesto (min.; maks.) oli 22,8 (2,1; 51,1) kuukautta.

Casgevy-valmisteen tehon arviointi perustui potilaisiin, joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka olivat riippumattomia verensiirroista 12 peräkkäisen kuukauden ajan (T112-vaste). T112-vaste määriteltiin hemoglobiinipitoisuuden painotetun keskiarvon pysymisenä tasolla ≥ 9 g/dl ilman punasolusiirtoja vähintään 12 peräkkäisen kuukauden ajan milloin tahansa Casgevy-infuusion jälkeisten ensimmäisten 24 kuukauden aikana tutkimuksessa 111. Tämän arvioiminen aloitettiin, kun viimeisestä kantasolusiirron jälkeiseen tukihoitoon tai verensiirtoja vaativan beetatalassemian hoitoon kuuluvasta punasolusiirrosta oli kulunut 60 päivää.

Tehoa koskevat tiedot on esitetty taulukossa 6 ja taulukossa 7. Taulukossa 6 esitetään ensisijainen päätetapahtuma (1) kaikkien tutkimukseen 111 otettujen potilaiden osalta ja (2) kaikkien Casgevy-infuusion tutkimuksessa 111 saaneiden potilaiden osalta. Taulukossa 7 esitetään toissijaiset päätetapahtumat Casgevy-infuusion tutkimuksessa 111 saaneiden potilaiden osalta.

Taulukko 6: Ensisijainen tehoa koskeva tulos verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla

Ensisijainen päätetapahtuma	Casgevy Tutkimukseen otetut potilaat * (n = 45) †	Casgevy Infuusion saaneet potilaat * (n = 42) ‡
TI12-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus § n (%) (95 %-n luottamusväli)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

* Välianalyysi perustuu tietoihin vuoden 2023 huhtikuun tiedonkeruun katkaisupisteessä.

† n = kaikki tutkimukseen otetut potilaat, jotka allekirjoittivat tietoisesti suostumuksen, lukuun ottamatta potilaita, jotka odottivat Casgevy-infusiota analyysin ajankohtana tai joiden kohdalla ensisijaisen tehon päätetapahtuman arviointi ei vielä ollut mahdollista.

‡ n = kaikki potilaat, jotka kuuluivat ensisijaisen tehoanalyysin joukkoon, joka oli koko analyysijoukon osajoukko.

Ensisijaisen tehoanalyysin joukoksi määriteltiin kaikki ne potilaat, jotka olivat saaneet Casgevy-infuusion ja joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Lisäksi tähän joukkoon sisällytettiin ne potilaat, joiden seuranta-aika oli alle 16 kuukautta kuoleman tai Casgevy-valmisteen liittyvien haittavaikutusten vuoksi lopetetun hoidon takia, tai jotka saivat punasolusiirtoja yhtäjaksoisesti yli 12 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen.

§ TI12-vaste määritellään hemoglobiinipitoisuuden painotetun keskiarvon pysymisenä tasolla ≥ 9 g/dl ilman punasolusiirtoja vähintään 12 peräkkäisen kuukauden ajan milloin tahansa Casgevy-infuusion jälkeen. TI12-vasteen arvioiminen aloitettiin, kun viimeisestä kantasolusiirron jälkeiseen tukihoitoon tai verensiirtoja vaativan beetatalasemian hoitoon kuuluvasta punasolusiirrosta oli kulunut 60 päivää.

Taulukko 7: Toissijaiset tehoa koskevat tulokset verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla

Toissijaiset päätetapahtumat	Casgevy Infuusion saaneet potilaat * (n = 42) †
TI12-vasteen saavuttaneiden potilaiden verensiirroista riippumattomuuden kesto (kuukautta) n Mediaani (min.; maks.)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Hemoglobiinin kokonaispitoisuus (g/dl) 6 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (SD) 24 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (SD)	42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4)
Fetaalihemoglobiinin pitoisuus (g/dl) 6 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (SD) 24 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (SD)	42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7)

* Välianalyysi perustuu tietoihin vuoden 2023 huhtikuun tiedonkeruun katkaisupisteessä.

† n = kaikki potilaat, jotka kuuluivat ensisijaisen tehoanalyysin joukkoon, joka oli koko analyysijoukon osajoukko.

Ensisijaisen tehoanalyysin joukoksi määriteltiin kaikki ne potilaat, jotka olivat saaneet Casgevy-infuusion ja joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Lisäksi tähän joukkoon sisällytettiin ne potilaat, joiden seuranta-aika oli alle 16 kuukautta kuoleman tai Casgevy-valmisteen liittyvien haittavaikutusten vuoksi lopetetun hoidon takia, tai jotka saivat punasolusiirtoja yhtäjaksoisesti yli 12 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen.

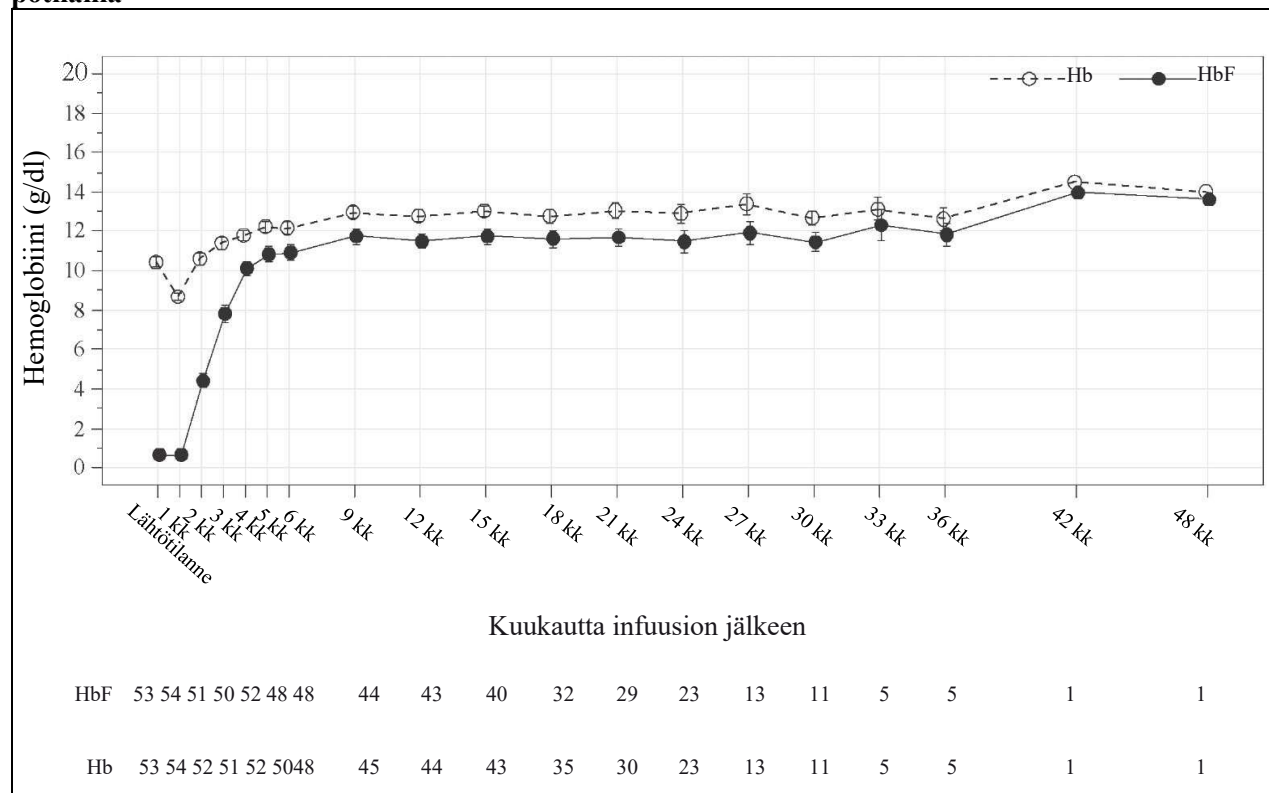
SD: keskihajonta

Riippumattomuus verensiirroista säilyi kaikilla TI12-vasteen saavuttaneista potilaista. Verensiirroista riippumattomuuden mediaanikesto (min.; maks.) oli 22,3 (13,5; 48,1) kuukautta. Myös hemoglobiinipitoisuuden painotettu keskiarvo säilyi normaalina (keskiarvo [keskihajonta]: 13,2 [1,4] g/dl). TI12-vasteen saavuttaneiden mediaaniaika (min.; maks.) viimeiseen Casgevy-hoidon jälkeiseen punasolusiirtoon oli 28 (11; 91) päivää. Kolme potilasta ei saavuttanut TI12-vastetta. Punasolusiirtojen tarpeen tiheys laski näillä potilailla ajan mittaan, ja potilaiden verensiirrot lopetettiin

12,2–21,6 kuukauden jälkeen Casgevy-infusiosta, mikä oli yhdenmukaista yleisesti ottaen hitaamman hematopoieettisen toipumisen kanssa.

Kuvassa 1 on esitetty hemoglobiinin kokonaispitoisuus (g/dl) ja fetaalihemoglobiinin pitoisuus (g/dl) ajan kuluessa kaikilla potilailla, joille annettiin Casgevy-valmistetta verensiirtoja vaativan beetatalassemian hoitoon.

Kuva 1: Keskimääräinen hemoglobiinin kokonaispitoisuus (Hb) (g/dl) ja fetaalihemoglobiinin pitoisuus (HbF) (g/dl) ajan kuluessa verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla



Keskiarvot on merkitty pisteinä käyrään, ja keskiarvo + keskivirhe ja keskiarvo - keskivirhe on merkitty pylväinä kunkin käynnin kohdalle. Kuvan alareunassa on esitetty niiden potilaiden lukumäärät, joiden pitoisuusarvot olivat kullakin käynnillä saatavilla.

Hemoglobiinin keskimääräisen kokonaispitoisuuden ja fetaalihemoglobiinin keskimääräisen pitoisuuden nousua havaittiin aikaisimmillaan 3 kuukautta Casgevy-infusion jälkeen, ja 6 kuukauden kohdalla ne olivat nousseet edelleen keskiarvoihin (keskihajonta) 12,2 (2,0) g/dl ja 10,9 (2,7) g/dl. Kuukauden 6 jälkeen hemoglobiinin kokonaispitoisuus ja fetaalihemoglobiinin pitoisuus säilyivät ennallaan, ja fetaalihemoglobiinin osuus kokonaishemoglobiinista oli $\geq 88\%$.

Kaikilla potilailla, jotka saavuttivat TI12-vasteen tutkimuksessa 111 (n = 39), oli normaali (28/39 potilasta, 71,8 %) tai lähes normaali (11/39 potilasta, 28,2 %) hemoglobiinin kokonaispitoisuuden painotettu keskiarvo. Potilaisiin, joiden hemoglobiinin kokonaispitoisuuden painotettu keskiarvo oli lähes normaali, kuului 6 miestä ja 5 naista, joiden hemoglobiinin kokonaispitoisuuden painotettu keskiarvo oli $< 0,1$ – $0,7$ g/dl (miehet) ja $< 0,4$ – $1,4$ g/dl (naiset) WHO:n ikä- ja sukupuoliriippuvaisen viitealueen rajasta.

Alaryhmäanalyyseissa, joissa arvioitiin iän, sukupuolen, rodun ja genotyypin vaikutusta verensiirtoihin liittyviin päätetapahtumiin ja hematologisiin parametreihin, ei havaittu näistä tekijöistä aiheutuneita eroja.

Sirppisolautauti

Tutkimus 121 on käynnissä oleva avoin, yhden hoitoryhmän käsittävä monikeskustutkimus, jossa arvioidaan Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aikuisilla ja nuorilla vaikeaa sirppisolautautia sairastavilla potilailla. Potilaita, jotka päättivät 24 kuukauden seurantajakson tutkimuksessa 121, pyydettiin mukaan tutkimukseen 131, joka on käynnissä oleva pitkäaikainen turvallisuutta ja tehoa arvioiva tutkimus.

Osallistuakseen tutkimukseen potilailla oli seulontaa edeltävien 2 vuoden aikana pitänyt olla vähintään 2 vaikeaa vazo-okklusiivista kriisitapahtumaa, jotka määriteltiin seuraavasti:

- akuutti kiputapahtuma, joka vaati lääkärinhoitoon hakeutumista ja kipulääkkeiden (opioidien tai laskimonsisäisten NSAID-lääkkeiden) antoa tai punasolusiirtoja
- äkillinen keuhko-oireyhtymä
- > 2 tuntia kestävä priapismi, joka vaati lääkärinhoitoon hakeutumista
- pernan sekvestraatio.

Tutkimukseen otettavien potilaiden genotyypin piti olla Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} tai Hb^{S/β⁺}. Lisäksi potilailla piti olla ≥ 80 %:n tulos Lansdyn tai Karnofskyn toimintakykyasteikolla.

Tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden saatavilla oli potilaalle sukua oleva HLA-yhteensopiva hematopoieettisten kantasolujen luovuttaja. Tutkimukseen ei myöskään otettu potilaita, joilla oli pitkälle edennyt maksasairaus, aiempi hoitamaton moyamoya-tauti tai olemassa oleva moyamoya-tauti, joka tutkijan mielestä muodosti verenvuotoriskin potilaalle. 12–16-vuotiaiden potilaiden transkraniaalisen dopplerkaikukuvauksen (TCD) tuloksen piti olla normaali, ja 12–18-vuotiaita potilaita ei otettu tutkimukseen, jos heillä oli aiemmin havaittu mitä tahansa keskimmäisen aivovaltimon tai sisemmän kaulavaltimon poikkeavuuksia TCD-tutkimuksessa.

Mobilisaation tutkimuksessa 121 aloittaneista 58 potilaasta 11 potilaan (19,0 %) hoito keskeytettiin mobilisaation ja afereesin aloittamisen jälkeen ja ennen Casgevy-infusiota. Kuuden potilaan (10,3 %) minimiannosta ei saavutettu, ja 5 potilaan (8,6 %) hoito keskeytettiin hoitomyöntyvyyden puutteen tai suostumuksen perumisen vuoksi tai koska potilas ei enää täyttänyt tutkimukseen osallistumisen kriteerejä.

Tärkeimmät demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet on esitetty (1) kaikkien tutkimukseen 121 otettujen potilaiden osalta ja (2) kaikkien Casgevy-infusion tutkimuksessa 121 saaneiden potilaiden osalta alla olevassa taulukossa 8.

Taulukko 8: Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet tutkimuksessa 121

Demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet	Casgevy Tutkimukseen otetut potilaat (n = 63) *	Casgevy Infusion saaneet potilaat (n = 43) †
Ikä (vuotta), n (%)		
Aikuiset (≥ 18 ja ≤ 35 vuotta)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Nuoret (≥ 12 ja < 18 vuotta)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Kaikki ikäryhmät (≥ 12 ja ≤ 35 vuotta)		
Mediaani (min.; maks.)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Sukupuoli, n (%)		
Miehet	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Naiset	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Rotu, n (%)		
Tummaihoiset tai afroamerikkalaiset	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Valkoihoiset	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Muut	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)

Demografiset ja sairautta koskevat ominaisuudet	Casgevy Tutkimukseen otetut potilaat (n = 63) *	Casgevy Infuusion saaneet potilaat (n = 43) †
Genotyyppi, n (%) ‡ β ^S /β ^S β ^S /β ⁰ β ^S /β ⁺	58 (92,1 %) 3 (4,8 %) 2 (3,2 %)	39 (90,7 %) 3 (7,0 %) 1 (2,3 %)
Vaikeiden vazo-okklusiivisten kriisien vuotuistettu esiintyvyys (tapahtumaa/vuosi) tutkimukseen ottamista edeltävien 2 vuoden aikana Mediaani (min.; maks.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Vaikeista vazo-okklusiivisista kriiseistä johtuvien sairaalaanottojen vuotuistettu esiintyvyys (tapahtumaa/vuosi) tutkimukseen ottamista edeltävien 2 vuoden aikana Mediaani (min.; maks.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Vaikeista vazo-okklusiivisista kriiseistä johtuvan sairaalahoidon vuotuistettu kesto (päivää/vuosi) tutkimukseen ottamista edeltävien 2 vuoden aikana Mediaani (min.; maks.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Sirppisolautautiin liittyvien käyttöaiheiden vuoksi tehtyjen punasolusiirtojen vuotuistettu yksikkömäärä (yksikköä/vuosi) tutkimukseen ottamista edeltävien 2 vuoden aikana Mediaani (min.; maks.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* n = kaikki tutkimukseen otetut potilaat, jotka allekirjoittivat tietoisin suostumuksen.

† Välianalyysi perustuu tietoihin huhtikuun 2023 tiedonkeruun katkaisupisteessä, jolloin 43 potilaalle oli annettu Casgevy-valmistetta, ja 4 potilasta odotti Casgevy-infusiota.

‡ Muiden genotyyppien potilaita koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Mobilisaatio ja afereesi

Potilaille tehtiin punasolujen vaihtoja tai yksinkertaisia punasolusiirtoja vähintään 8 viikon ajan ennen suunniteltua mobilisaation aloitusta, ja niiden tekemistä jatkettiin myeloablatiivisen esihoidon alkamiseen saakka. Hemoglobiini S -pitoisuuden osuus hemoglobiinin kokonaispitoisuudesta pidettiin tasolla < 30 % ja hemoglobiinin kokonaispitoisuus tasolla ≤ 110 g/l.

Kantasolujen mobilisoimiseksi afereesia varten tutkimuksen 121 potilaat saivat pleriksaforia ennalta määritetyllä annoksella 0,24 mg/kg injektiona ihon alle noin 2–3 tuntia ennen kutakin suunniteltua afereesia. Potilaille tehtiin afereesi enintään 3:nä peräkkäisenä päivänä valmistusta ja muuntamattomia CD34⁺-varasoluja varten tarvittavan tavoitesolumäärän keräämiseksi. Casgevy-valmisteen valmistukseen ja CD34⁺-varasolujen keräämiseen tarvittavien mobilisaatio- ja afereesisykliä mediaanilukumäärä (min.; maks.) oli 2 (1; 6) ja keskilukumäärä (keskihajonta) 2,21 (1,30).

Esihoito

Kaikille potilaille annettiin täydellinen myeloablatiivinen esihoito busulfaanilla ennen Casgevy-hoitoa. Busulfaania annettiin laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta 4:nä peräkkäisenä päivänä. Ennalta määritetty aloitusannos oli 3,2 mg/kg kerran päivässä tai 0,8 mg/kg 6 tunnin välein. Busulfaanin pitoisuutta plasmassa seurattiin sarjanäytteiden avulla, ja annosta säädettiin, jotta altistus pysyi tavoitealueella. Kerran päivässä annossa 4 päivän kumulatiivisen busulfaanialtistuksen tavoite oli 82 mg*h/l (vaihteluväli: 74–90 mg*h/l), joka vastasi AUC_{0-24h}-arvoa 5 000 μM*min (vaihteluväli: 4 500–5 500 μM*min). Kuuden tunnin välein annossa 4 päivän kumulatiivisen busulfaanialtistuksen tavoite oli 74 mg*h/l (vaihteluväli: 59–89 mg*h/l), joka vastasi AUC_{0-6h}-arvoa 1 125 μM*min (vaihteluväli: 900–1 350 μM*min).

Kaikki potilaat saivat kouristuskohtausten estolääkitystä muilla lääkeaineilla kuin fenytoiinilla ennen busulfaanilla annettavan esihoidon alkamista. Fenytoiinia ei käytetty kouristuskohtausten ennaltaehkäisyyn sen sytokromi P450 -entsyymejä indusoivan ja siten busulfaanin puhdistumaa lisäävän vaikutuksen vuoksi.

Estolääkitystä maksan veno-okklusiivisen taudin / sinusoidaalisen obstruktio-oireyhtymän varalta annettiin paikallisten vakiintuneiden suositusten mukaisesti.

Casgevy-valmisteen anto

Potilaat saivat Casgevy-valmistetta infuusiona laskimoon mediaaniannoksella (min.; maks.) $4,0 (2,9; 14,4) \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg. Kaikille potilaille annettiin antihistamiinia ja kuumelääkettä ennen Casgevy-infusiota.

Casgevy-valmisteen annon jälkeen

G-CSF-hoitoa ei suositeltu ensimmäisten 21 päivän aikana Casgevy-infuusion jälkeen. Koska Casgevy on autologinen hoito, immunosuppressiivisia lääkkeitä ei tarvittu ensimmäisen myeloablatiivisen esihoidon jälkeen.

Tehoa koskevat tulokset: sirppisolutauti

Tutkimuksen välianalyysi käsitti 29 ensisijaiseen tehoanalyysiin soveltuvaa potilasta, jotka olivat saaneet Casgevy-valmistetta. Ensisijaiseen tehoanalyysiin soveltuviksi potilaiksi (ensisijaisen tehoanalyysin joukko) määriteltiin ne tutkittavat, joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Välianalyysin ajankohtana tutkimukseen oli otettu 63 potilasta, ja 43 potilasta oli saanut Casgevy-valmistetta. Casgevy-infuusion jälkeisen seurannan mediaanikesto (min.; maks.) oli 17,5 (1,2; 46,2) kuukautta.

Casgevy-valmisteen tehon arviointi perustui potilaisiin, joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt vaikeita vaso-okklusiivisia kriisejä vähintään 12 peräkkäiseen kuukauteen milloin tahansa Casgevy-infuusion jälkeisten ensimmäisten 24 kuukauden aikana tutkimuksessa 121 (VF12-vaste, ensisijainen tehon päätetapahtuma). Tätä päätetapahtumaa varten vaikea vaso-okklusiivinen kriisi määriteltiin jonakin seuraavista: akuutti kiputapahtumana, joka vaati lääkärinhoitoon hakeutumista ja kipulääkkeiden (opioidien tai laskimonsisäisten NSAID-lääkkeiden) antoa tai punasolusiirtoja, (b) äkillinen keuhko-oireyhtymä, (c) > 2 tuntia kestävä priapismi, joka vaati lääkärinhoitoon hakeutumista, (d) pernan sekvestraatio. Myös niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvinneet vaikeista vaso-okklusiivisista kriiseistä johtuvaa sairaalahoitoa vähintään 12 peräkkäiseen kuukauteen, arvioitiin (HF12-vaste, tärkein toissijainen päätetapahtuma). VF12- ja HF12-vasteiden arvioiminen aloitettiin, kun viimeisestä kantasolusiirron jälkeiseen tukihoidon tai sirppisolutaudin hoitoon kuuluvasta punasolusiirrosta oli kulunut 60 päivää.

Tehoa koskevat tiedot on esitetty taulukossa 9 ja taulukossa 10. Taulukossa 9 esitetään ensisijainen päätetapahtuma (1) kaikkien tutkimukseen 121 otettujen potilaiden osalta ja (2) kaikkien Casgevy-infuusion tutkimuksessa 121 saaneiden potilaiden osalta. Taulukossa 10 esitetään toissijaiset päätetapahtumat Casgevy-infuusion tutkimuksessa 121 saaneiden potilaiden osalta.

Taulukko 9: Ensisijainen tehoa koskeva tulos sirppisolutautia sairastavilla potilailla

Ensisijainen päätetapahtuma	Casgevy Tutkimukseen otetut potilaat * (n = 46) †	Casgevy Infuusion saaneet potilaat * (n = 29) ‡
VF12-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (%)§ n (%) (95 %-n luottamusväli)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

* Välianalyysi perustuu tietoihin vuoden 2023 huhtikuun tiedonkeruun katkaisupisteessä.

† n = kaikki tutkimukseen otetut potilaat, jotka allekirjoittivat tietoisesti suostumuksen, lukuun ottamatta potilaita, jotka odottivat Casgevy-infusiota välianalyysin ajankohtana tai jotka olivat saaneet annoksen, mutta joiden kohdalla ensisijaisen tehon päätetapahtuman arviointi ei vielä ollut mahdollista.

* n = kaikki potilaat, jotka kuuluivat ensisijaisen tehoanalyysin joukkoon, joka oli koko analyysijoukon osajoukko. Ensisijaisen tehoanalyysin joukoksi määriteltiin ne potilaat, jotka olivat saaneet Casgevy-infuusion ja joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Lisäksi tähän joukkoon sisällytettiin ne potilaat, joiden seuranta-aika oli alle 16 kuukautta kuoleman tai Casgevy-valmisteen liittyvien haittavaikutusten vuoksi lopetetun hoidon takia, tai jotka saivat punasolusiirtoja yhtäjaksoisesti yli 12 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen.

§ VF12-vaste määritellään vaikeiden vaso-okklusiivisten kriisien puuttumisena vähintään 12 peräkkäisen kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. VF12-vasteen arvioiminen aloitettiin, kun viimeisestä kantasolusiirron jälkeiseen tukihoitoon tai sirppisolutaudin hoitoon kuuluvasta punasolusiirrosta oli kulunut 60 päivää.

Taulukko 10 Toissijaiset tehoa koskevat tulokset sirppisolutautia sairastavilla potilailla

Toissijaiset päätetapahtumat	Casgevy Infuusion saaneet potilaat * (n = 29) †
Niiden potilaiden osuus, jotka eivät tarvitseet vaikeista vaso-okklusiivisista kriiseistä johtuvaa sairaalahoitoa vähintään 12 kuukauteen (HF12) (%)‡ n (%) (95 %:n luottamusväli)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Vaikeista vaso-okklusiivisista kriiseistä vapaan jakson kesto VF12-vasteen saavuttaneilla potilailla (kuukautta) n Mediaani (min.; maks.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Niiden potilaiden osuus, joiden fetaalihemoglobiinin pitoisuus analyysin ajankohtana oli ≥ 20 % ja joilla se oli pysynyt tällä tasolla vähintään 3:n, 6:n ja 12:n kuukauden ajan (%) n % (95 %:n luottamusväli)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Hemoglobiinin kokonaispitoisuus (g/dl) 6 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (keskihajonta) 24 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (keskihajonta)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Fetaalihemoglobiinin pitoisuuden osuus hemoglobiinin kokonaispitoisuudesta (%) 6 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (keskihajonta) 24 kuukauden kohdalla n Keskiarvo (keskihajonta)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

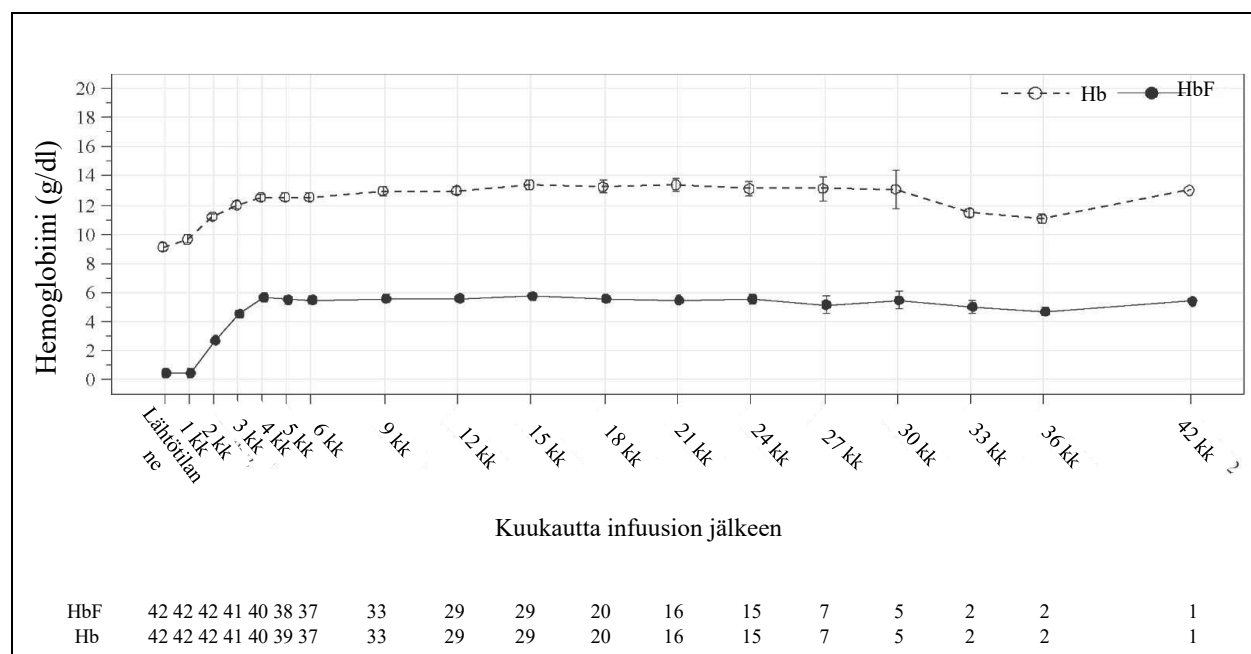
* Välianalyysi perustuu tietoihin vuoden 2023 huhtikuun tiedonkeruun katkaisupisteessä.

† n = kaikki potilaat, jotka kuuluivat ensisijaisen tehoanalyysin joukkoon, joka oli koko analyysijoukon osajoukko. Ensisijaisen tehoanalyysin joukoksi määriteltiin ne potilaat, jotka olivat saaneet Casgevy-infuusion ja joita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. Lisäksi tähän joukkoon sisällytettiin ne potilaat, joiden seuranta-aika oli alle 16 kuukautta kuoleman tai Casgevy-valmisteen liittyvien haittavaikutusten vuoksi lopetetun hoidon takia, tai jotka saivat punasolusiirtoja yhtäjaksoisesti yli 12 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen.

‡ HF12-vaste määritellään vaikeista vaso-okklusiivisista kriiseistä johtuvien sairaalaanottojen puuttumisena vähintään 12 kuukauden ajan Casgevy-infuusion jälkeen. HF12-vasteen arvioiminen aloitettiin, kun viimeisestä kantasolusiirron jälkeiseen tukihoitoon tai sirppisolutaudin hoitoon kuuluvasta punasolusiirrosta oli kulunut 60 päivää.

Kuvassa 2 on esitetty hemoglobiinin kokonaispitoisuus (g/dl) ja fetaalihemoglobiinin pitoisuus (g/dl) ajan kuluessa kaikilla potilailla, joille annettiin Casgevy-valmistetta sirppisolutaudin hoitoon.

Kuva 2: Keskimääräinen hemoglobiinin kokonaispitoisuus (Hb) (g/dl) ja fetaalihemoglobiinin pitoisuus (HbF) (g/dl) ajan kuluessa verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla



Keskiarvot on merkitty pisteinä käyrään, ja keskiarvo + keskivirhe ja keskiarvo - keskivirhe on merkitty pylväinä kunkin käynnin kohdalle. Kuvan alareunassa on esitetty niiden potilaiden lukumäärät, joiden pitoisuusarvot olivat kullakin käynnillä saatavilla.

Hemoglobiinin keskimääräisen kokonaispitoisuuden nousua havaittiin aikaisimmillaan 3 kuukautta Casgevy-infuusion jälkeen, ja 6 kuukauden kohdalla se oli noussut edelleen keskiarvoon (keskihajonta) 12,5 (1,8) g/dl, minkä jälkeen se pysyi tällä tasolla.

Fetaalihemoglobiinin keskimääräinen osuus kokonaishemoglobiinista (keskihajonta) oli 6 kuukauden kohdalla 43,2 % (7,6 %), minkä jälkeen se pysyi tällä tasolla.

Yhdenmukaisesti fetaalihemoglobiinin pitoisuuden nousun kanssa hoitoa saaneiden potilaiden fetaalihemoglobiinia ilmentävien punasolujen (F-solujen) keskimääräinen osuus (keskihajonta) oli 3 kuukauden kohdalla 70,4 % (14,0 %) ja 6 kuukauden kohdalla 93,9 % (12,6 %), minkä jälkeen se pysyi tällä tasolla, osoittaen fetaalihemoglobiinin pansellulaarisen ilmentymisen olevan pitkäaikainen.

Alaryhmäanalyyseissa, joissa arvioitiin iän, sukupuolen, rodun ja genotyypin vaikutusta vaskulaarisiin kriiseihin liittyviin päätetapahtumiin ja hematologisiin parametreihin, ei havaittu näistä tekijöistä aiheutuneita eroja.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Casgevy-valmisteen käytöstä beetatalasemian ja sirppisolutaudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhtenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Casgevy on autologinen soluvalmiste, joka koostuu CRISPR/Cas9-tekniikalla *ex vivo* muokatuista CD34⁺-soluista. Casgevy-valmisteen luonteen vuoksi tavanomaiset farmakokinetiikka, imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota koskevat tutkimukset eivät ole oleellisia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska Casgevy on CRISPR/Cas9-tekniikalla muokattu CD34⁺-soluvalmiste, sillä ei ole tehty mutageenisuutta, karsinogeenisuutta eikä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia konventionaalisia tutkimuksia.

Toksikologisia ominaisuuksia arvioitiin lähes tappavan säteilyannoksen saaneilla immuunipuutteisilla NSG-hiirillä, joille annettiin hoitoa annoksella $3,33 \times 10^7$ muokattua CD34⁺-solua/kg. Kohde-elinten toksisuudesta tai tuumorigeenisuudesta ei havaittu näyttöä 20 viikon pituisessa tutkimuksessa.

Terveiltä luovuttajilta ja potilailta saaduista soluista valmistetulla eksagamglogeeniautotemseelillä tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa ei havaittu näyttöä off-target-muokkauksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

CryoStor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia ja dekstraani 40:ää)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta $\leq$ -135 °C:ssa.

Sulattamisen jälkeen

20 minuuttia huoneenlämmössä (20–25 °C).

6.4 Säilytys

Casgevy-valmistetta on säilytettävä ja kuljetettava nestetyypen höyryfaasissa $\leq$ -135 °C:ssa, ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaille on käytettävissä elinkykyisiä soluja.

Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Casgevy toimitetaan pakastusinjektiopulloissa, jotka on valmistettu syklistä olefiinikopolymeeristä. Kukin injektiopullo sisältää 1,5–20 ml Casgevy-valmistetta.

Injektiopullot on pakattu pahvikoteloon. Yksi pahvikotelo voi sisältää enintään 9 injektiopulloa. Ulkopakkauksen sisältämien injektiopullojen määrä vaihtelee potilaan tarvitseman annoksen mukaan.

Casgevy lähetetään valmistuspaikasta hoitokeskuksen säilytyspaikkaan kylmäkuljetuspakkauksessa. Yksi kylmäkuljetuspakkaus voi sisältää useita pahvikoteloita, jotka voivat puolestaan sisältää useita injektiopulloja, jotka on kaikki tarkoitettu yhdelle potilaalle.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Älä ota lääkevalmisteesta koenäytteitä tai muuta tai säteilytä sitä. Säteilyttäminen saattaa tehdä valmisteen tehottomaksi.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Casgevy-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten täytyy noudattaa asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Casgevy-valmisteen vastaanottaminen ja säilyttäminen

- Casgevy lähetetään hoitokeskukseen pakastettuna nestetyypen höyryfaasissa.
- Tarkista potilaan tunnistetiedot valmisteen myyntipäälysmarkkinöissä ja eräselosteessa (LIS).
- Säilytä nestetyypen höyryfaasissa $\leq -135^{\circ}\text{C}$:ssa, kunnes injektiopullo voidaan sulattaa ja antaa.

Valmistelu ennen antamista

Valmistelu infuusiota varten

- Koordinoi Casgevy-valmisteen sulatuksen ja infusoinnin ajankohdat. Varmista infusointiajankohta etukäteen, ja ajoita sulattamisen alku siten, että Casgevy voidaan infusoida, kun potilas on valmis, sillä Casgevy on annettava 20 minuutin kuluessa injektiopullon sulattamisesta. Sulata ja anna yhden injektiopullon sisältö kerrallaan.
- Ennen sulattamista varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Casgevy-injektiopullo(i)ssa ilmoitettuja potilastietoja. Älä poista Casgevy-injektiopulloja kylmäsäilytyksestä, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät täsmää hoidettavan potilaan tietojen kanssa.
- Casgevy-annos voi olla yhdessä tai useammassa pakastetussa potilaskohtaisessa injektiopullossa. Huomioi kaikki injektiopullot, ja varmista kunkin injektiopullon kohdalla, ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt käyttämällä mukana toimitettua eräselostetta (LIS).
- Tarkasta injektiopullo(t) vaurioiden tai halkeamien varalta ennen sulattamista. Jos injektiopullo on vaurioitunut, älä infusoi sen sisältöä.
- Kokoa yhteen välineet, jotka tarvitaan sulattamiseen ja valmisteen vetämiseen injektiopullo(i)sta. Vesihaudetta lukuun ottamatta nämä välineet ovat kertakäyttöisiä. Kokoa yhteen välineet kutakin annettavaa injektiopulloa varten:
 - vesihaude
 - alkoholipyyhkeitä
 - injektiopullon adapteri (neulattoman vetämisen mahdollistamiseksi)
 - 18 mikronin ruostumaton terässuodatin
 - 30 ml:n luer-lukollinen ruisku
 - 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta (kutakin injektiopulloa varten tarvitaan 5–10 ml)
 - 10 ml:n luer-lukollinen ruisku 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella huuhtelua varten.

Casgevy-injektiopullojen sulattaminen

- Kun annos koostuu useasta injektiopullostaa, sulata ja anna yksi injektiopullo kerrallaan. Injektiopullon sulattamisen aikana jäljellä olevat injektiopullot on pidettävä kylmäsäilytyksessä $\leq -135^{\circ}\text{C}$:ssa.

- Sulata kukin injektiopullo 37 °C:ssa käyttämällä vesihautetta. Varmista, ettei vesihautteen lämpötila ylitä 40 °C.
- Sulata kukin injektiopullo pitämällä kiinni injektiopullon kaulasta ja liikuttamalla injektiopulloa varovasti myötäpäivään ja vastapäivään. Sulattaminen voi kestää 10–15 minuuttia.
- Älä jätä injektiopulloa valvomatta sulattamisen aikana.
- Sulattaminen on päättynyt, kun injektiopullossa ei enää näy jääkiteitä.
- Poista injektiopullo vesihauteesta heti, kun se on sulatettu.
- Sulatetun valmisteen on oltava läpikuultavaa soludispersiota, jossa ei ole vieraita hiukkasia.
- Infusoi 20 minuutin kuluessa sulattamisesta.
- Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Casgevy-valmisteen antaminen

Casgevy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Potilaan henkilöllisyyden on täsmättävä Casgevy-injektiopullo(i)ssa olevien potilaan tunnistetietojen kanssa. Älä infusoi Casgevy-valmistetta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät täsmää hoidettavan potilaan tietojen kanssa.

Potilaan annos saattaa koostua useasta injektiopullostaa. Kaikki injektiopullot täytyy antaa. Kunkin toimitetun injektiopullon koko sisältö on infusoitava. Jos injektiopulloja on toimitettu useampi kuin yksi, anna kukin injektiopullo kokonaan ennen seuraavan injektiopullon sulattamista ja antamista.

Injektiopullon adapterin ja suodattimen kiinnittäminen

- Poista injektiopullon korkin sinetti, ja puhdista injektiopullon välikalvo alkoholipyyhkeellä.
- Poista adapterin piikin korkki.
- Paina adapteria injektiopullon välikalvoon tasaisesti kummankin käden peukalolla ja etusormella, kunnes kuulet yhden napsahduksen.
- Vedä adapteria, kunnes tunnet sen lukittuvan.
- Kiinnitä suodatin injektiopullon adapteriin.

Casgevy-valmisteen vetäminen injektiopullostaa

- Kiinnitä tyhjä 30 ml:n ruisku suodattimeen.
- Vedä koko injektiopullon valmistemäärä ruiskuun.
- Irrota valmisteen sisältävä ruisku suodattimesta ja aseta se sivuun.
- Vedä 5–10 millilitraa 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tyhjään 10 ml:n ruiskuun.
- Kiinnitä natriumkloridiliuoksen sisältävä ruisku suodattimeen.
- Ruiskuta natriumkloridiliuos Casgevy-injektiopulloon, ja irrota sen jälkeen tyhjä ruisku suodattimesta. Hävitä tyhjä ruisku.
- Kiinnitä valmisteen sisältävä ruisku suodattimeen.
- Vedä injektiopullon sisältö valmisteen sisältävään ruiskuun, ja irrota sen jälkeen ruisku suodattimesta.
- Eräselosteesta (LIS) voidaan irrottaa valinnainen valmisteen/potilaan tunnistetiedot sisältävä etiketti, joka kiinnitetään ruiskuun.

Casgevy-valmisteen antaminen keskuslaskimokatetrin kautta

- Casgevy on annettava 20 minuutin kuluessa valmisteen sulattamisesta.
- Kahden eri henkilön on varmistettava potilaan henkilöllisyys potilaan vuoteen luona ennen kunkin injektiopullon infusoimista.
- Casgevy annetaan nopeana boluksena laskimoon.
- Tunnin kuluessa annettava Casgevy-valmisteen kokonaismäärä ei saa olla yli 2,6 ml/kg.
- Älä käytä infusiosuodatinta Casgevy-valmisteen infusoinnissa.
- Huuhtelee pääletku 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella kunkin injektiopullon antamisen jälkeen.

Toista edellä luetellut vaiheet kullekin jäljellä olevalle injektiopullolle.

Casgevy-valmisteen antamisen jälkeen

- Seuraa potilaan vitaalimerkkejä 30 minuutin välein ensimmäisen Casgevy-injektiopullon infusoimisesta siihen saakka, kunnes viimeisen Casgevy-injektiopullon infusoimisesta on kulunut 2 tuntia.
- Casgevy-infuusion jälkeen on noudatettava vakiintuneita käytäntöjä, jotka koskevat potilaan hoitoa hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen.
- Kaikki Casgevy-infuusion jälkeisten 3 kuukauden aikana tarvittavat verivalmisteet on säteilytettävä.
- Potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja missään vaiheessa tulevaisuudessa.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Casgevy-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkia materiaaleja, jotka ovat olleet kosketuksissa Casgevy-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja ne on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1787/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09. helmikuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Roslin Cell Therapies Limited
BioCube 2
Edinburgh BioQuarter
11 Little France Road
Edinburgh EH16 4UX
Iso-Britannia

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Casgevy-valmisteen (eksagamglogeeniautotemseeli) käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava valmistetta koskevan koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Kussakin jäsenvaltiossa, jossa Casgevy-valmistetta markkinoidaan, myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että seuraavassa kuvatut 2 koulutuspakettia ovat kaikkien niiden terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden/hoitajien saatavilla tai toimitetaan kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille/hoitajille, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän Casgevy-valmistetta tai valvovan valmisteen antamista. Pakettien tarkoitus on tuoda esiin tärkeät tunnistetut ja mahdolliset Casgevy-valmisteen riskit. Koulutuspaketit käännetään paikalliselle kielelle, jotta varmistetaan, että ehdotetut toimenpiteet riskien minimoimiseksi ovat lääkäreiden ja potilaiden ymmärrettävissä.

• Lääkäreille tarkoitettu koulutusmateriaali sisältää seuraavat:

- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- valmisteyhteenveto
- opas potilaille/hoitajille
- potilaskortti.

• Potilaille tarkoitettu tietopaketti sisältää seuraavat:

- opas potilaille/hoitajille
- potilaskortti
- pakkausseloste.

• Opas terveydenhuollon ammattilaisille sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava Casgevy-hoitoa saaville potilaille verihiutalemäärän palautumisen viivästymisen tärkeästä tunnistetusta riskistä sekä neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistumisen ja geenimuokkaukseen liittyvän karsinogeneesin tärkeistä mahdollisista riskeistä sekä annettava yksityiskohtaiset tiedot siitä, miten nämä riskit voidaan minimoida.

Kun Casgevy-hoitoa tarjotaan hoitovaihtoehtona potilaille, terveydenhuollon ammattilaisen on ennen hoitopäätöksen tekemistä keskusteltava potilaiden kanssa Casgevy-hoidon riskeistä ja hyödyistä, mukaan lukien seuraavista:

- Verihiutalemäärän palautumisen viivästyminen
 - Verihiutalemäärää on seurattava ja hallittava vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Verisolujen määrän mittausta ja muut asianmukaiset tutkimukset on tehtävä välittömästi verenvuotoon viittaavia kliinisiä oireita havaittaessa.
 - Potilaille on kerrottava verihiutalemäärän palautumisen viivästyminen riskistä, verenvuotoon viittaavista oireista ja merkeistä, joihin on syytä kiinnittää huomiota, sekä tarpeesta hakeutua lääkärinhoitoon, mikäli verenvuotoon viittaavia merkkejä tai oireita ilmaantuu.
- Neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistumisen
 - Potilaiden absoluuttista neutrofiilimäärää ja infektioita on seurattava, ja heitä on hoidettava vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistuessa potilaalle on annettava muuntamattomia CD34⁺-varasoluja infuusiona.
 - Potilaille on kerrottava, että mikäli neutrofiilimäärän palautuminen epäonnistuu Casgevy-hoidon jälkeen, potilaalle on annettava muuntamattomia CD34⁺-varasoluja infuusiona, eikä potilas tällöin hyödy Casgevy-hoidosta, ja potilas on silti alttiina mahdollisille pitkän aikavälin riskeille.
- Geenimuokkaukseen liittyvä karsinogeneesi
 - Geenimuokkaukseen liittyvä karsinogeneesi on teoreettinen riski. Casgevy-hoidon jälkeen potilaita on seurattava vuosittain (täydellinen verenkuvamukaan lukien) vakiintuneiden suositusten ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Jos hematologisen maligniteetin diagnosointia varten otetaan veri- ja luuydinäytteitä, terveydenhuollon ammattilaisten tulee ottaa lisänäytteitä, jotta myyntiluvan haltija voi analysoida ne ja arvioida mahdollisesti todetun maligniteetin ja Casgevy-hoidon välistä yhteyttä.
 - Potilaille on kerrottava geenimuokkaukseen liittyvän karsinogeneesin teoreettisesta riskistä, ja potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos he havaitsevat tällaisia myelodysplasian, leukemian tai lymfooman merkkejä ja oireita.
- Terveydenhuollon ammattilaisen on annettava potilaille/hoitajille potilaskortti ja potilaille/hoitajille tarkoitettu opas.
- Pitkäaikaisista vaikutuksista on vain vähän tietoa. Siksi osallistuminen pitkäaikaiseen rekisteritutkimukseen Casgevy-valmisteen pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi potilailla, jotka ovat saaneet valmistetta verensiirtoja vaativan beetatalassemian tai sirppisolutaudin hoitoon, on suositeltavaa. Terveydenhuollon ammattilaisen on muistutettava potilaita 15 vuoden pituiseen pitkäaikaisista vaikutuksista koskevaan rekisteritutkimukseen osallistumisen tärkeydestä ja siitä, miten tutkimuksesta saa lisätietoja.
- **Potilaskortti** sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Tämän kortin tarkoitus on tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisia siitä, että potilas on saanut Casgevy-infuusion.
Potilaan on näytettävä potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käydessään.
 - Potilaalle on tehtävä verikokeita lääkärin ohjeiden mukaisesti.
 - Potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa seuraavista verihiutaleiden tai valkosolujen niukkuuden merkeistä: voimakas päänsärky, epätavalliset

mustelmat, pitkittynyt verenvuoto tai verenvuoto ilman edeltävää vammaa (kuten nenäverenvuoto, ienverenvuoto tai veren esiintyminen virtsassa, ulosteessa, oksennuksessa tai ysköksissä), kuume, vilunväristykset tai infektiot.

- Verisyövät ovat teoreettinen riski. Potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa seuraavista merkeistä: väsymys, selittämätön kuume, yöhikoilu, selittämätön painonlasku, usein toistuvat infektiot, hengenahdistus tai imusolmukkeiden turvotus.

- **Opas potilaille/hoitajille** sisältää seuraavat keskeiset asiat:

Oppaassa kerrotaan, miksi Casgevy-hoidon riskit ja hyödyt on tärkeää ymmärtää täysin, ja että hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista on vain vähän tietoa.

Siksi lääkäri keskustelee seuraavista asioista potilaan/hoitajan kanssa ennen päätöstä hoidon aloittamisesta:

- Kuinka voidaan tunnistaa ja minimoida verihiutalemäärän palautumisen viivästymisen tärkeä tunnistettu riski ja neutrofiilimäärän palautumisen epäonnistumisen tärkeä mahdollinen riski, mukaan lukien tarve seurata verihiutale- ja neutrofiilimääriä säännöllisesti verikokeiden avulla, kunnes ne ovat palautuneet turvalliselle tasolle.
- Geenimuokkaukseen liittyvän karsinogeneesin teoreettinen riski ja siihen liittyvä vuosittaisen seurannan tarve.
- Mikäli neutrofiilimäärän palautuminen epäonnistuu Casgevy-hoidon jälkeen, potilaalle on annettava muuntamattomia varasoluja infuusiona, eikä potilas tällöin hyödy Casgevy-hoidosta, ja potilas on silti alttiina mahdollisille pitkän aikavälin riskeille.
- Potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa seuraavista verihiutaleiden niukkuuden merkeistä: voimakas päänsärky, epätavalliset mustelmat, pitkittynyt verenvuoto tai verenvuoto ilman edeltävää vammaa (kuten nenäverenvuoto, ienverenvuoto tai veren esiintyminen virtsassa, ulosteessa, oksennuksessa tai ysköksissä).
- Potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa seuraavista valkosolujen niukkuuden merkeistä: kuume, vilunväristykset tai infektiot.
- Koska verisyövät ovat teoreettinen riski, potilaan on otettava yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa verisyövän merkkejä, kuten väsymystä, selittämätöntä kuumetta, yöhikoilua, selittämätöntä painonlaskua, usein toistuvia infektioita, hengenahdistusta tai imusolmukkeiden turvotusta.
- Potilaalle annetaan potilaskortti, joka hänen on näytettävä lääkärille tai sairaanhoitajalle aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käydessään.
- Casgevy-hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista on vain vähän tietoa, ja sen vuoksi on tärkeää, että potilas osallistuu pitkäaikaiseen rekisteritutkimukseen, jossa potilaita seurataan 15 vuoden ajan.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Lisätietojen saamiseksi eksagamglogeeniautotemseelin pitkäaikaisesta turvallisuudesta ja tehosta verensiirtoja vaativaa beetatalasemiamia ja vaikeaa sirppisolautautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukainen rekisteritutkimus ja toimitettava sen tulokset.	31. joulukuuta 2043

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTELUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta 111, faasin 1/2/3 tutkimus, jossa arvioidaan eksagamglogeeniautotemseelin kerta-annoksen turvallisuutta ja tehoa verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa sairastavilla potilailla.	31. elokuuta 2026
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta 121, faasin 1/2/3 tutkimus, jossa arvioidaan eksagamglogeeniautotemseelin kerta-annoksen turvallisuutta ja tehoa vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla potilailla.	31. elokuuta 2026
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta 151, faasin 3 tutkimus, jossa arvioidaan eksagamglogeeniautotemseelin kerta-annoksen turvallisuutta ja tehoa vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla 2–11 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla.	31. joulukuuta 2027
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa ja vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava välialalyysin tulokset tutkimuksesta 161, faasin 3b tutkimus, jossa arvioidaan eksagamglogeeniautotemseelin kerta-annoksen turvallisuutta ja tehoa verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa tai vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla potilailla.	31. joulukuuta 2027
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta 171, faasin 3 tutkimus, jossa arvioidaan eksagamglogeeniautotemseelin kerta-annoksen turvallisuutta ja tehoa vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla β^S/β^C -genotyypin potilailla.	30. kesäkuuta 2032
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa ja vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukaisen rekisteritutkimuksen välialalyysi ja toimitettava sen tulokset.	Väli raportti: 31. joulukuuta 2027 Tutkimuksen edistymistä koskevat raportit: vuosittain
Eksagamglogeeniautotemseelin turvallisuuden ja tehon vahvistamiseksi verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa ja vaikeaa sirppisolutautia sairastavien vähintään 12 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa myyntiluvan haltijan on toimitettava välialalyysin tulokset tutkimuksesta 131, pitkäaikainen, avoin seurantatutkimus, jossa arvioidaan	Väli raportit: 31. elokuuta 2026 ja 31. elokuuta 2029

Kuvaus	Määräaika
eksaganglogeeniautotemseelin turvallisuutta ja tehoa 15 vuoden ajan verensiirtoja vaativaa beetatalasemiaa ja vaikeaa sirppisolutautia sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa eksaganglogeeniautotemseelillä aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa.	

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casgevy $4-13 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio
eksagamglogeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen CD34⁺-solut, joita on muokattu *BCL11A*-geenin erytroidispesifisellä tehostaja-alueella. Jokainen injektio pullo sisältää $4-13 \times 10^6$ solua/ml.
Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää CryoStor CS5 (sisältää dimetyylisulfoksidia ja dekstraani 40:ää). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

1,5–20 ml per injektio pullo

Ks. eräselosteesta potilaskohtainen injektio pullojen lukumäärä ja CD34⁺-solujen määrä injektio pulloa kohden.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä injektiopullot pahvikotelossa $\leq -135\text{ °C}$:ssa, kunnes ne voidaan sulattaa ja antaa. Älä pakasta uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1787/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Potilaan tunniste:
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
COI ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Casgevy $4\text{--}13 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio
eksagamglogeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)
Vain laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Potilaan tunniste:
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
COI ID:
Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5–20 ml per injektiopullo
Ks. eräselosteesta potilaskohtainen injektiopullojen lukumäärä ja CD34⁺-solujen määrä injektiopulloa kohden.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

**JOKAISessa YHDELLE POTILAALLE TARKOITETTUUN TOIMITUKSEEN
SISÄLTyvÄSSÄ ERÄSELOSTEESsA (LIS) ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Casgevvy 4–13 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
eksagamglogeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset ihmisen CD34⁺-solut, joita on muokattu *BCL11A*-geenin erytroidispesifisellä tehostaja-
alueella. Jokainen injektio-pullo sisältää 4–13 × 10⁶ solua/ml.
Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

**3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ
LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS**

Tiedot toimitetusta erästä (toimitetuista eristä):

Eränumero	COI	SEC	DIN (Merkitse kaikki keräykset)	Injektio- pullojen lukumäärä	Määrä yhteensä (ml)	Valmisteen CD34+ -pitoisuus (× 10 ⁶ solua/ ml)	CD34+- soluja yhteensä (× 10 ⁶)

	Annokseen tarvittavien injektio-pullojen lukumäärä	Annos (× 10 ⁶ CD34 ⁺ -solua/kg)
Yhteensä		

Tämän pakkauksen sisältämät ruiskun etiketit: [Ruiskun etikettejä on painettu yksi kutakin
injektio-pulloa kohden.]

Potilaan tunniste:
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
COI ID:
Lot

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain laskimoon.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tallenna tämä asiakirja ja huolehdi, että se on saatavilla Casgevy-valmisteen antamista valmisteltaessa.
Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä injektiopullot pahvikotelossa $\leq -135\text{ °C}$:ssa, kunnes ne voidaan sulattaa ja antaa. Kun annos koostuu useasta injektiopullosta, sulata ja anna yksi injektiopullo kerrallaan. Älä pakasta uudelleen sulattamisen jälkeen.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

EXP

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

SEC:
Potilaan tunnistus:
Etunimi:
Sukunimi:
Potilaan syntymäaika:
COI ID:
DIN:

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1787/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai hoitajalle

Casgevy 4–13 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio eksagamglogeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Casgevy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Casgevy-valmistetta
3. Miten Casgevy valmistetaan ja annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Casgevy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Casgevy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Casgevy on

Casgevy on geenihoidovalmiste, jonka sisältämä vaikuttava aine on eksagamglogeeniautotemseeli.

Casgevy tehdään varta vasten sinulle käyttämällä omia verta muodostavia kantasolujasi. Verta muodostavat kantasolut voivat muuntua muiksi verisoluiksi, mukaan lukien punasoluiksi, valkosoluiksi ja verihiutaleiksi. Nämä kantasolut kerätään verestäsi ja muunnellaan sen jälkeen geneettisesti, minkä jälkeen ne annetaan takaisin sinulle sairaalassa tehtävänä kantasolusiirtona.

Mihin Casgevy-valmistetta käytetään

Casgevy-valmisteella hoidetaan:

- **vähintään 12 vuoden ikäisiä beetatalassemiaa sairastavia henkilöitä**, jotka ovat riippuvaisia säännöllisistä verensiirroista (verensiirtoja vaativa beetatalassemia). Verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavat henkilöt eivät geenivirheen vuoksi tuota riittävästi hemoglobiinia (veressä esiintyvää proteiinia, joka kuljettaa happea kaikkialle elimistöön). Tämä aiheuttaa anemian, jota on hoidettava säännöllisillä verensiirroilla.
- **vähintään 12 vuoden ikäisiä sirppisolautautia sairastavia henkilöitä**, joilla esiintyy toistuvia kipukohtauksia (vaso-okklusiiviset kriisit). Sirppisolautautia sairastavien henkilöiden hemoglobiini poikkeaa geenivirheen vuoksi muiden henkilöiden hemoglobiinista, ja sitä kutsutaan hemoglobiini S:ksi eli sirppisolu hemoglobiiniksi. Sirppisolu hemoglobiini tekee punasoluista sirpin muotoisia ja saa ne takertumaan yhteen, jolloin niiden on vaikea liikkua verisuonien läpi. Tämä voi aiheuttaa verisuonitukoksia ja niistä aiheutuvia vaso-okklusiivisia kriisejä.

Miten Casgevy vaikuttaa

Casgevy vaikuttaa lisäämällä erityisen, hemoglobiini F:ksi eli fetaalihemoglobiiniksi kutsutun hemoglobiinimuodon tuotantoa. Suurempi fetaalihemoglobiinin määrä parantaa punasolujen tuotantoa ja toimintaa. Tämä saattaa poistaa verensiirtojen tarpeen verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa

sairastavilla henkilöillä ja estää vazo-okklusiivisten kriisien syntymisen sirppisolutautia sairastavilla henkilöillä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Casgevy-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Casgevy-valmistetta:

- **jos olet allerginen eksagamglogeeniautotemseelille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos olet allerginen jollekin aineelle**, jota sinulle annettavat Casgevy-hoitoon valmistavat lääkkeet sisältävät (ks. kohta 3).

Kerro heti lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua tai jos olet epävarma. Hoitoa ei anneta sinulle, jos olet allerginen jollekin näistä lääkkeistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Casgevy-valmistetta.

Ennen Casgevy-hoitoa:

- Ennen Casgevy-hoitoa sinulle annetaan **kahta muun tyyppistä lääkettä** (ks. lisätiedot näistä lääkkeistä kohdasta 3):
 - yhtä tai useampaa **mobilisaatiolääkettä**, jotka siirtävät verta muodostavia kantasoluja luuytimestäsi verenkiertoon, jotta ne voidaan kerätä Casgevy-valmisteen valmistusta varten. Tämä vaihe kestää 2–6 päivää.
 - **esihoitolääkettä**, jota annetaan sinulle juuri ennen Casgevy-valmisteen antamista. Tämä lääke luo luuytimeen tilaa uusille, Casgevy-hoidon jälkeen kasvaville verisoluille.
- Lääkäri keskustele kanssasi **esihoitolääkkeen mahdollisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen**. Ks. kohta ”*Miesten ja naisten hedelmällisyys*” jäljempänä.
- Sirppisolutautia sairastavilla henkilöillä verta muodostavia kantasoluja voi olla vaikeampi siirtää luuytimestä ja siten vaikeampi kerätä kuin verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastavilla henkilöillä. Siksi sirppisolutautia sairastaville henkilöille voi olla tarpeen tehdä useampia mobilisaatioita ja keräyksiä kuin verensiirtoja vaativaa beetatalassemiaa sairastaville henkilöille.

Casgevy-hoidon jälkeen:

- Verisolumääräsi ovat jonkin aikaa tavallista pienemmät, kunnes Casgevy juurtuu luuytimeen. Tämä käsittää:
 - verihiutaleiden (veren hyytymistä edistävien solujen) niukkuuden, joka saattaa aiheuttaa verenvuotoa.
Kerro heti lääkärille, jos havaitset mitä tahansa seuraavista verihiutaleiden niukkuuden merkeistä: voimakas päänsärky, epätavalliset mustelmat, pitkittynyt verenvuoto tai verenvuoto ilman edeltävää vammaa, kuten nenäverenvuoto, ienverenvuoto tai veren esiintyminen virtsassa, ulosteessa, oksennuksessa tai ysköksissä.
 - neutrofiilien (tietyn tyyppisten infektiota torjuvien valkosolujen) niukkuus, joka saattaa lisätä infektioiden todennäköisyyttä.
Kerro heti lääkärille, jos havaitset mitä tahansa seuraavista valkosolujen niukkuuden merkeistä: kuume, vilunväristykset tai muut infektion merkit, kuten kurkkukipu, yskä tai hengenahdistus, kipu tai kirvely virtsatessa, tiheä virtsaamistarve tai ripuli.
- Lääkäri seuraa verisolumääräsi ja antaa sinulle tarvittaessa hoitoa. Lääkäri ilmoittaa sinulle, kun verihiutale- ja neutrofiilimääräsi ovat palanneet turvalliselle tasolle.
- Lääkäri jatkaa verisolumääräsi ja yleisen terveydentilasi seuraamista. Tämä auttaa tutkijoita ymmärtämään Casgevy-valmisteen pitkäaikaisia vaikutuksia.
- Joidenkin potilaiden hemoglobiiniarvot saattavat olla matalammat kuin iän ja sukupuolen perusteella olisi normaalisti odotettavissa.

- Casgevy-hoidon jälkeen on olemassa teoreettinen verisyöpien (myelodysplasian, leukemian tai lymfooman) riski, mutta tätä ei ole havaittu Casgevy-valmisteella tehdyissä tutkimuksissa. Lääkäri seuraa sinua verisyöpien merkkien varalta vähintään kerran vuodessa 15 vuoden ajan.
- Casgevy sisältää dimetyylisulfoksidia (DMSO), dekstraani 40:ää ja Cas9:ää, jotka saattavat aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita. Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee sinua allergisen reaktion merkkien ja oireiden varalta sekä Casgevy-hoidon aikana että sen jälkeen. Ks. myös kohta 2, ”Casgevy sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)”.
- Casgevy testataan taudinaiheuttajamikrobien varalta, mutta valmisteeseen liittyy silti pieni infektion riski. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua infektioiden merkkien ja oireiden varalta, ja tarvittaessa sinulle annetaan hoitoa.
- Casgevy-hoidon jälkeen **et saa enää luovuttaa** verta, elimiä, kudoksia tai soluja.
- Casgevy valmistetaan omista soluistasi. Soluistasi valmistettua Casgevy-valmistetta annetaan ainoastaan sinulle. Solupohjaisia lääkevalmisteita koskevia tietoja on säilytettävä 30 vuoden ajan sairaalassa, jossa hoito on annettu. Säilytettäviä tietoja ovat nimesi, valmisteiden nimi sekä saamasi Casgevy-valmisteen eränumero(t).

Jos Casgevy-hoitoa ei voida antaa tai hoito epäonnistuu

Jos Casgevy-hoitoa ei voida antaa esihoidolääkkeen antamisen jälkeen, tai jos muunnellut verta muodostavat kantasolut eivät juurru elimistöön, lääkäri saattaa päättää antaa sinulle pistoksena laskimoon varasoluja (omia alkuperäisiä, muuntamattomia verta muodostavia kantasolujasi), jotka kerätään ja säilötään ennen hoidon alkamista (ks. kohta 3). Jos sinulle annetaan varasoluja, Casgevy-hoidosta ei ole sinulle hyötyä ja tarvitset myös jatkossa hoitoa verensiirtoja vaativaan beetatalassemiaasi tai sirppisolutautiisi.

Alle 12 vuoden ikäiset lapset

Casgevy-valmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille. Casgevy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Casgevy

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota lääkkeitä, jotka poistavat rautaa elimistöstä (rautaa kelatoivia lääkkeitä, kuten deferoksamiinia, deferipronia ja/tai deferasiroksia), vähintään 7 päivään ennen esihoidolääkkeen saamista. Lääkäri kertoo sinulle, jos ja milloin voit jatkaa tällaisten lääkkeiden ottamista Casgevy-hoidon jälkeen.

Älä ota muita sirppisolutaudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten hydroksiureaa/hydroksikarbamidia, kritsanlitsumabia tai vokselotoria) vähintään 8 viikkoon ennen mobilisaatio- ja esihoidolääkkeiden saamista. Lääkäri kertoo sinulle, jos ja milloin sinun on jatkettava tällaisten lääkkeiden ottamista Casgevy-hoidon jälkeen.

”Eläviksi rokotteiksi” kutsuttuja rokotteita ei saa antaa 6 viikkoon ennen Casgevy-hoidon esilääkitystä eikä hoidon jälkeen, ennen kuin immuunijärjestelmäsi (elimistön puolustusjärjestelmä) on toipunut. Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset mitä tahansa rokotteita.

Raskaus

Tätä hoitoa ei saa antaa raskauden aikana esihoidolääkkeen mahdollisten vaikutusten vuoksi. Casgevy-valmisteen vaikutuksia raskaana oleville naisille ei tunneta. Keskustele Casgevy-hoidon jälkeisestä raskaaksi tulemisesta lääkärin kanssa.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Casgevy-hoidon jälkeen, **keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, **sinulle tehdään raskaustesti** ennen mobilisaatio- ja esihoitolääkkeiden antamista, jotta varmistetaan, ettet ole raskaana.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi tai mies ja voit siittää lapsen, **sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä** mobilisaatiohoidon alkamisesta siihen saakka, kunnes Casgevy-valmisteen saamisesta on kulunut **vähintään 6 kuukautta**. Keskustele lääkärin kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Imetys on lopetettava esihoidon ajaksi esihoitolääkkeen mahdollisten vaikutusten vuoksi. Ei tiedetä, voivatko Casgevy-valmisteen aineet kulkeutua rintamaitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi imetyksen hyödystä vauvallesi suhteessa hoidon mahdollisiin riskeihin.

Miesten ja naisten hedelmällisyys

On mahdollista, ettet voi enää tulla raskaaksi tai siittää lasta esihoitolääkkeen saamisen jälkeen.

Keskustele vaihtoehtoistasi lääkärin kanssa ennen hoitoa. Vaihtoehtoihin saattavat kuulua esimerkiksi munasolujen tai siemennesteen pakastaminen myöhempää käyttöä varten.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Casgevy-hoitoa edeltävään mobilisaatioon ja esihoitoon käytettävät lääkkeet saattavat aiheuttaa huimausta ja väsymystä. Jos sinulla esiintyy huimausta, väsymystä tai huonovointisuutta, älä aja, käytä koneita tai tee muita valppautta vaativia tehtäviä.

Casgevy sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 5,3–70 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioampulli. Tämä vastaa 0,3–4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Annoksen muodostavien injektioampullien määrä vaihtelee potilaan mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 50 mg dimetyylisulfoksidia per ml. Ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”.

3. Miten Casgevy valmistetaan ja annetaan

Casgevy-valmistetta annetaan vain kerran.

Casgevy voidaan antaa vain hyväksytyssä hoitokeskuksessa (erikoissairaalassa). Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta kantasolusiirroista sekä veritautien kuten verensiirtoja vaativan beetatalassemian ja sirppisolulautaudin hoidosta.

VAIHE 1: Ennen Casgevy-hoitoa lääkäri antaa sinulle **mobilisaatiolääkettä**. Tämä lääke siirtää verta muodostavia kantasoluja luuytimestäsi verenkiertoon. Nämä solut kerätään sen jälkeen laitteeseen, joka erottelee eri verisolut toisistaan (tätä kutsutaan afereesiksi). Tämä koko vaihe saatetaan tehdä useammin kuin kerran. Kukin keräysvaihe kestää noin yhden viikon.

Lisäksi sinulta kerätään **varasoluja** sairaalassa säilytettäväksi. Varasolut ovat verta muodostavia kantasolujasi, joita ei muunnella siltä varalta, että hoidossa ilmenee ongelmia. Ks. kohta 2, ”Jos Casgevy-hoitoa ei voida antaa tai hoito epäonnistuu” edellä.

VAIHE 2: Verta muodostavat kantasolusi lähetetään lääkkeen valmistuspaikkaan, jossa ne **käytetään Casgevy-valmisteen valmistukseen**. Solujesi keräämisen jälkeen kestää enimmillään 6 kuukautta siihen, että soluista on valmistettu Casgevy-valmistetta ja valmiste on testattu ja toimitettu takaisin lääkärille.

VAIHE 3: Hieman ennen kantasolusiirtoa lääkäri antaa sinulle sairaalassa **esihoitolääkettä**. Tämä vaihe kestää noin 2–6 päivää, ja sen tarkoitus on valmistella sinut hoitoa varten poistamalla luuytimestä soluja, jotka korvataan Casgevy-valmisteen sisältämällä muunnelluilla soluilla. Esihoitolääkkeen saamisen jälkeen verisolumääräsi laskevat hyvin alhaisiksi (ks. kohta 4). Tässä vaiheessa sekä Casgevy-infuusion saamisen jälkeen sinut pidetään sairaalassa.

VAIHE 4: Sinulle annetaan yksi tai useampi injektio pullo Casgevy-valmistetta pistoksena laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta. Keskuslaskimokatetri on ohut, taipuisa letku, jonka lääkäri asettaa suureen laskimoon muodostaakseen yhteyden verenkiertoosi. Katetreihin liittyviä riskejä ovat infektiot ja verihyytymät. Lääkäri ja sairaanhoitajat seuraavat sinua keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden varalta. Kaikkien pistosten antamiseen saattaa kulua muutama tunti. Casgevy-valmisteen antamisen jälkeen sinut pidetään sairaalassa, jotta hoitotiimi voi seurata toipumistasi huolellisesti. Tähän voi kulua noin 2 kuukautta, joskin tämä aika vaihtelee. Lääkäri päättää, milloin voit palata kotiin.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämänkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro mahdollisista haittavaikutuksista lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jotkin haittavaikutukset liittyvät mobilisaatio- ja esihoitolääkkeisiin. Lue myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet.

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä muutamien ensimmäisten hoidon jälkeisten päivien tai viikkojen aikana, mutta niitä voi ilmentyä myös paljon myöhemmin.

- Oikeanpuoleinen ylävatsakipu kylkiluiden alapuolella, silmien tai ihon keltaisuus, nopea painonnousu, käsivarsien, jalkojen ja vatsan turvotus ja hengitysvaikeudet.
Nämä saattavat olla merkkejä vakavasta maksasairaudesta, jota kutsutaan maksan laskimotukostaudiksi.
- Voimakas päänsärky, epätavalliset mustelmat, pitkittynyt verenvuoto tai verenvuoto ilman edeltävää vammaa, kuten nenäverenvuoto, ienverenvuoto tai veren esiintyminen virtsassa, ulosteessa, oksennuksessa tai ysköksissä.
Nämä saattavat olla merkkejä verihiutaleiden niukkuudesta (trombosytopeniasta), joka voi heikentää veren hyytymiskykyä ja aiheuttaa verenvuotoa.
- Kuume, vilunväristykset tai infektiot.
Nämä saattavat olla merkkejä neutrofiileiksi kutsuttujen infektiota torjuvien valkosolujen niukkuudesta (neutropeniasta).

Kerro heti lääkärille, jos havaitset mitä tahansa edellä luetelluista haittavaikutuksista.

Mobilisaatiolääkkeeseen ja solujen keräämiseen liittyvät muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi
- oksentelu
- päänsärky
- vatsakipu
- luu- tai lihaskipu.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- sirppisolutaudissa esiintyvä keuhkosairaus, jonka oireita ovat äkillinen rintakipu, kuume, hengitysvaikeudet sekä rintakehän röntgenkuviissa näkyvät merkit nesteen kertymisestä keuhkoihin (äkillinen keuhko-oireyhtymä)
- kivulias vaso-okklusiivinen kriisi (sirppisoluanemia ja siihen liittyvä kriisi)
- kuume

- korkea veren valkosolumäärä (leukosytoosi)
- ripuli
- suu- ja kurkkukipu
- suun puutuminen
- nivelkipu
- yleiskipu
- väsymys
- alhainen veren kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- alhainen veren magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia)
- korkea veren fosfaattipitoisuus (hyperfosfatemia).

Esihoitolääkkeeseen liittyvät muut hättäväikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kuume, joka liittyy neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen alhaiseen määrään (kuumeinen neutropenia)
- alhainen punasolujen määrä (anemia)
- alhainen lymfosyyteiksi kutsuttujen valkosolujen määrä (lymfopenia)
- alhainen valkosolujen määrä (leukopenia)
- alhainen veren kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- korkea veren fosfaattipitoisuus (hyperfosfatemia)
- alhainen veren magnesiumpitoisuus (hypomagnesemia)
- alhainen veren fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- nesteen kertyminen
- päänsärky
- kuume
- väsymys
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- mahan limakalvon tulehdus
- ummetus
- ripuli
- suu- ja kurkkukipu
- limakalvotulehdus, esimerkiksi ikenissä
- ruokahalun heikentyminen
- painonlasku
- luu- tai lihaskipu
- kuiva iho
- hilseilevä iho
- ihon ja kynsien värimuutos
- pienet pistemäiset verenpurkaumat ihon alla
- ihottuma
- hiustenlähtö
- korkea veren bilirubiinin (punasolujen hajoamistuote) pitoisuus, joka voi aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta (hyperbilirubinemia)
- maksaentsyymien (alaniiniaminotransferaasin) pitoisuuden nousu veressä.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- keuhkokuumeen kaltaisten oireiden, kuten kuumeen, vilunväristysten, yskän ja hengitysvaikeuksien yhdistelmä, johon ei liity merkkejä keuhkojen infektiosta (idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä)
- keuhkojen riittämätön kyky toimittaa happea vereen (hengitysvajaus)

- hengitysvaikeudet
- veri-infektio (sepsis)
- Klebsiella-bakteerin aiheuttama veri-infektio
- keuhko-infektio (keuhkokuume)
- suun sieninfektio (suun kandidiaasi)
- karvatuppitulehdus (follikuliitti)
- sydämensykkeen nopeutuminen (takykardia)
- maksaentsyymien (aspartaattiaminotransferaasin ja gammaglutamyyli transferaasin) pitoisuuden nousu veressä
- alhainen verenpaine (hypotensio)
- alhainen veren happipitoisuus (hypoksia)
- maksan suurentuminen
- pernan suurentuminen
- hermovauriot käsivarsissa ja/tai säärissä, jotka aiheuttavat kipua tai puutumista, polttelua ja kihelmöintiä (perifeerinen neuropatia)
- hermovauriot, jotka aiheuttavat kipua tai puutumista, polttelua ja kihelmöintiä (perifeerinen sensorinen neuropatia)
- hermokipu
- makuaistin häiriöt
- näön hämärtyminen
- kuivasilmäisyys
- kuumat aallot
- yskä
- ruoansulatusvaivat
- sairaus, jossa mahahappoa nousee mahasta ruokatorveen (ruokatorven refluksitauti)
- ikenien verenvuoto
- kurkkukipu
- nielemisvaikeudet
- paksusuolitulehdus, joka aiheuttaa kipua ja ripulia (koliitti)
- ruokatorvitulehdus
- verinen oksennus
- peräsuolen verenvuoto
- maha-suolitulehdus
- suun haavaumat
- yleiskipu
- kipu virtsatessa
- virtsan verisyys
- kuukautisten väliin jääminen
- verenvuoto kuukautisten välillä
- epäsäännölliset kuukautiset
- ulkosynnytin- ja emätinkipu
- ennenaikaiset vaihdevuodet
- painonnousu
- mustelmat
- kutina
- ihon punoitus
- ihohaavat tai -naarmut
- kaikkien verisolujen alhainen määrä (pansytopenia)
- retikulosyyteiksi kutsuttujen kypsymättömien punasolujen alhainen määrä (retikulosytopenia)
- verenvuoto tasapainoon ja koordinaatiokykyyn liittyvällä aivojen alueella (pikkuaivojen verenvuoto)
- nesteen poikkeava kertyminen aivojen ja selkäytimen ympärille (hydrokefalus)
- albumiini kutsutun veren proteiinin alhainen pitoisuus (hypoalbuminemia)

- alhainen veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)
- nivelkipu
- veren hyytymisajan pidentyminen
- c-reaktiiviseksi proteiiniksi kutsutun tulehdusarvon nousu
- siirrettyjen solujen kasvun ja normaalien verisolujen tuotannon alkamisen viivästyminen (siirteen tarttumisen viivästyminen).

Casgevy-valmisteseen liittyvät muut haittavaikutukset

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- immuunijärjestelmän häiriö (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi), jossa tietyn tyyppiset valkosolut (histiosyytit ja lymfosyytit) kerääntyvät elimiin ja aiheuttavat liiallista tulehdusta sekä kudosten tuhoutumista. Sen oireita saattavat olla kuume, joka ei liity infektiin eikä reagoi antibioottihoitoon, maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, hengitysvaikeudet, mustelmaherkkyys, alhainen verenpaine, munuaisten poikkeavuudet ja sydänongelmat
- hengitysvaikeudet, jotka saattavat vaatia happihoitoa ja joihin saattaa liittyä rintakipua, kuumetta, vilunväristyksiä tai yskää (akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä)
- keuhkokuumeen kaltaisten oireiden, kuten kuumeen, vilunväristysten, yskän ja hengitysvaikeuksien yhdistelmä, johon ei liity merkkejä keuhkojen infektiosta (idiopaattinen keuhkokuumeoireyhtymä)
- sydämensykkeen nopeutuminen (takykardia)
- alhainen punasolujen määrä (anemia)
- alhainen valkosolujen määrä (leukopenia)
- alhainen veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)
- päänsärky
- puutumisen, kihelmöinnin tai pistelyn tunne (parestesia)
- nenäverenvuoto
- ihottuma
- pienet pistemäiset verenpurkaukset ihon alla
- kuume
- vilunväristykset
- siirrettyjen solujen kasvun ja normaalien verisolujen tuotannon alkamisen viivästyminen (siirteen tarttumisen viivästyminen)
- Casgevy-valmisteen annon aikaiset tapahtumat, kuten vilunväristykset ja sydämensykkeen nopeutuminen (infuusioon liittyvät reaktiot).

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä haittavaikutuksista.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos mikä tahansa näistä haittavaikutuksista pahenee.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Casgevy-valmisteen säilyttäminen

Nämä tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille ja sairaanhoitajille.

Koska tämän lääkkeen antaa sinulle pätevä lääkäri tai sairaanhoitaja, nämä henkilöt vastaavat lääkkeen asianmukaisesta säilytyksestä ennen lääkkeen käyttöä ja sen aikana sekä lääkkeen asianmukaisesta hävittämisestä.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja kussakin injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä pakastettuna $\leq -135\text{ °C}$:ssa enintään 2 vuoden ajan. Pidä injektiopullo(t) pahvikotelossa, kunnes on niiden sulattamisen aika. Sulata yksi injektiopullo kerrallaan. Älä sulata ennen kuin valmiste voidaan infusoida. Älä pakasta uudelleen sulattamisen jälkeen. Säilytä huoneenlämmössä ($20\text{--}25\text{ °C}$) sulattamisen jälkeen ja infusoi 20 minuutin kuluessa.

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke on hävitettävä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Casgevy sisältää

- Vaikuttava aine on eksagamglogeeniautotemseeli. Yksi ml Casgevy-valmistetta sisältää $4\text{--}13 \times 10^6$ solua (verta muodostavaa kantasolua).
- Muut aineet ovat pakastettujen solujen säilömiseen käytettävä liuos, joka sisältää natriumia, dimetyylisulfoksidia (DMSO) ja dekstraani 40:ää. Ks. kohta 2, ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Casgevy-valmistetta”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Casgevy on osittain läpikuultava infuusioneste, dispersio. Casgevy toimitetaan injektiopulloissa, joissa on 1,5–20 ml valmistetta. Injektiopullo(t) on pakattu pahvikoteloon. Yksi pahvikotelo voi sisältää enintään 9 injektiopulloa. Injektiopullojen lukumäärä riippuu kunkin potilaan annoksesta. Annoksesi saattaa koostua useasta injektiopullosta ja pahvikotelosta.

Jokaiseen pahvikoteloon ja injektiopulloon on painettu nimesi ja syntymäaikasi sekä koodattu tunniste, jolla vahvistetaan, että lääke on tarkoitettu sinulle.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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/Τηλ/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Vain terveydenhuollon ammattilaisille

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Casgevy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Älä ota lääkevalmisteesta koenäytteitä tai muuta tai säteilytä sitä. Säteilystäminen saattaa tehdä valmisteen tehottomaksi.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Casgevy-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten täytyy noudattaa asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Casgevy-valmisteen vastaanottaminen ja säilyttäminen

- Casgevy lähetetään hoitokeskukseen kylmäkuljetuspakkauksessa.
- Tarkista valmisteen myyntipäälyysmerkinnöissä ja eräselosteessa (LIS) annetut potilaan tunnistetiedot.
- Säilytä nestetypen höyryfaasissa $\leq -135\text{ °C}$:ssa, kunnes injektiopullo voidaan sulattaa ja antaa.

Valmistelu ennen antamista

- Koordinoi Casgevy-valmisteen sulatuksen ja infusoinnin ajankohdat. Varmista infusointiajankohta etukäteen, ja ajoita sulattamisen alku siten, että Casgevy voidaan infusoida, kun potilas on valmis, sillä Casgevy on annettava 20 minuutin kuluessa injektiopullon sulattamisesta. Sulata ja anna yksi injektiopullo kerrallaan.
- Ennen sulattamista varmista, että potilaan henkilöllisyys vastaa Casgevy-injektiopullo(i)ssa ilmoitettuja potilastietoja. Älä sulata Casgevy-injektiopulloja, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät täsmää hoidettavan potilaan tietojen kanssa.
- Casgevy-annos voi olla yhdessä tai useammassa pakastetussa potilaskohtaisessa injektiopullossa. Huomioi kaikki injektiopullot, ja varmista kunkin injektiopullon kohdalla, ettei viimeinen käyttöpäivämäärä ole ylittynyt käyttämällä mukana toimitettua eräselostetta (LIS).
- Kokoa yhteen välineet, jotka tarvitaan sulattamiseen ja valmisteen vetämiseen injektiopullo(i)sta. Vesihaudetta lukuun ottamatta nämä välineet ovat kertakäyttöisiä. Kokoa yhteen välineet kutakin annettavaa injektiopulloa varten:
 - vesihauhe
 - alkoholipyyhkeitä
 - injektiopullon adapteri (neulattoman vetämisen mahdollistamiseksi)
 - 18 mikronin ruostumaton terässuodatin
 - 30 ml:n luer-lukollinen ruisku
 - 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta (kutakin injektiopulloa varten tarvitaan 5–10 ml)
 - 10 ml:n luer-lukollinen ruisku natriumkloridiliuoksella huuhtelua varten.

Casgevy-injektiopullojen sulattaminen

- Kun annos koostuu useasta injektiopullosta, sulata ja anna yksi injektiopullo kerrallaan. Injektiopullon sulattamisen aikana jäljellä olevat injektiopullot on pidettävä kylmäsäilytyksessä $\leq -135\text{ °C}$:ssa.
- Sulata kukin injektiopullo 37 °C :ssa käyttämällä vesihaudetta. Varmista, ettei vesihauheen lämpötila ylitä 40 °C .
- Sulata kukin injektiopullo pitämällä kiinni injektiopullon kaulasta ja liikuttamalla injektiopulloa varovasti myötöpäivään ja vastapäivään. Sulattaminen voi kestää 10–15 minuuttia. Älä jätä injektiopulloa valvomatta sulattamisen aikana.

- Sulattaminen on päättynyt, kun injektiopullossa ei enää näy jääkkeitä.
- Poista injektiopullo vesihauteesta heti, kun se on sulatettu.
- Sulatetun valmisteen on oltava läpikuultavaa solususpensiota, jossa ei ole vieraita hiukkasia.
- Infusoi 20 minuutin kuluessa sulattamisesta.
- Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen.

Casgevy-valmisteen antaminen

Casgevy on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Potilaan henkilöllisyyden on täsmättävä Casgevy-injektiopullo(i)ssa olevien potilaan tunnistetietojen kanssa. Älä infusoi Casgevy-valmistetta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät täsmää hoidettavan potilaan tietojen kanssa.

Potilaan annos saattaa koostua useasta injektiopullosta. Kaikki injektiopullot on annettava. Kunkin toimitetun injektiopullon koko sisältö täytyy infusoida. Jos injektiopulloja on toimitettu useampi kuin yksi, **anna kukin injektiopullo kokonaan ennen seuraavan injektiopullon sulattamista ja antamista.**

1. Injektiopullon adapterin ja suodattimen kiinnittäminen

- Poista injektiopullon korkin sinetti, ja puhdista injektiopullon välikalvo alkoholipyyhkeellä.
- Poista adapterin piikin korkki.
- Paina adapteria injektiopullon välikalvoon tasaisesti kummankin käden peukalolla ja etusormella, kunnes kuulet yhden napsahduksen.
- Vedä adapteria, kunnes tunnet sen lukittuvan.
- Kiinnitä suodatin injektiopullon adapteriin.

2. Casgevy-valmisteen vetäminen injektiopullosta

- Kiinnitä tyhjä 30 ml:n ruisku suodattimeen.
- Vedä koko injektiopullon valmistemäärä ruiskuun.
- Irrota valmisteen sisältävä ruisku suodattimesta ja aseta se sivuun.
- Vedä 5–10 millilitraa 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliuosta tyhjään 10 ml:n ruiskuun.
- Kiinnitä natriumkloridiliuoksen sisältävä ruisku suodattimeen.
- Ruiskuta natriumkloridiliuos, ja irrota sen jälkeen tyhjä ruisku suodattimesta. Hävitä tyhjä ruisku.
- Kiinnitä valmisteen sisältävä ruisku suodattimeen.
- Vedä injektiopullon sisältö valmisteen sisältävään ruiskuun, ja irrota sen jälkeen ruisku suodattimesta.
- Eräselosteesta (LIS) voidaan irrottaa valinnainen valmisteen/potilaan tunnistetiedot sisältävä etiketti ja kiinnittää ruiskuun.

3. Casgevy-valmisteen antaminen keskuslaskimokatetrin kautta

- Casgevy on annettava 20 minuutin kuluessa valmisteen sulattamisesta.
- Kahden eri henkilön on varmistettava potilaan henkilöllisyys potilaan vuoteen luona ennen kunkin injektiopullon infusoimista.
- Casgevy annetaan boluksena laskimoon.
- Tunnin kuluessa annettava Casgevy-valmisteen kokonaismäärä ei saa olla yli 2,6 ml/kg
- Älä käytä infusiosuodatinta Casgevy-valmisteen infusoinnissa.
- Huuhtelee päälle 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridi-injektiooliuksella kunkin injektiopullon antamisen jälkeen.

Toista edellä luetellut vaiheet kullekin jäljellä olevalle injektiopullolle.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Casgevy-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätöntä lääkevalmistetta ja kaikkia materiaaleja, jotka ovat olleet kosketuksissa Casgevy-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja ne on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.