

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Casgevy 4 –  $13 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

### 2.1 Almenn lýsing

Casgevy (exagamglogene autotemcel) er erfðabreytt samgena CD34<sup>+</sup> frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur og forverafrumur (HSPC) sem hefur verið breytt *ex vivo* fyrir tilstilli CRISPR/Cas9 á eflisvæði *BCL11A* gensins sem er sértækt fyrir rauðkorn.

### 2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas með Casgevy sem er ætlað ákveðnum sjúklingi inniheldur exagamglogene autotemcel í lotuháðum styrkleika af erfðabreyttum samgena CD34<sup>+</sup> frumuríku stofni. Lyfinu er pakkað í eitt eða fleiri hettuglös sem innihalda í heildina innrennslislyf, ördreifur með  $4 - 13 \times 10^6$  frumur/ml af lífvænum CD34<sup>+</sup> frumuríku stofni dreifðum í verndandi frystilausn.

Hvert hettuglas inniheldur 1,5 til 20 ml af innrennslislyfi, ördreifur.

Magnbundnar upplýsingar um lyf, þar með talinn fjöldi hettuglása (sjá kafla 6) sem á að gefa, eru birtar í Upplýsingablaði lotu (LIS) sem er inni í lokinu á frystiílátinu sem notað er til flutnings.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 50 mg af dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml.

Lyfið inniheldur 3,5 mg af natríum í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Hálf gagnsætt innrennslislyf, frumuördreifa sem er laus við aðskotaagnir.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Ættgengt β-miðjarðarhafsblóðleysi

Casgevy er ætlað til meðferðar á ættgengu β-miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf (transfusion-dependent β-thalassemia, TDT) hjá sjúklingum 12 ára og eldri þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell, HSC) á við og paraður ættingi m.t.t. vefjaflokkasameindar manna (human leucocyte antigen, HLA) sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfruma er ekki tiltækur.

## Sigðkornasjúkdómur

Casgevy er ætlað til meðferðar á alvarlegum sigðkornasjúkdómi (sickle cell disease, SCD) hjá sjúklingum 12 ára og eldri með endurtekna æðastíflukreppu (vaso-occlusive crises, VOC), þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma á við og paraður ættingi m.t.t. vefjaflokkasameindar manna sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfruma er ekki tiltækur.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Casgevy verður að gefa á viðurkenndri meðferðarstöð af lækni sem hefur reynslu af ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og meðferð sjúklinga með  $\beta$ -blóðrauðakvilla og sem er þjálfaður í lyfjagjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá meðferð með lyfinu.

Áður en tilfærsla (mobilisation), blóðfrumuskiljun (apheresis) og beinmergseyðandi formedhöndlun (myeloablative conditioning) er hafin, á að staðfesta að ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna henti sjúklingnum.

#### Skammtar

Casgevy er ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Meðferð samanstendur af stökum skammti sem inniheldur innrennslislyf, ördreiflu með lífvænlegum CD34<sup>+</sup> frumum í einu eða fleiri hettuglösum.

Lágmarks ráðlagður skammtur af Casgevy er  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg líkamsþyngdar.

Sjá meðfylgjandi Upplýsingablað lotu (LIS) til að fá frekari upplýsingar um skammta.

#### Tilfærsla og blóðfrumuskiljun

Sjúklingar þurfa að gangast undir tilfærslu á CD34<sup>+</sup> forverafrumum og blóðfrumuskiljun í kjölfarið til að einangra CD34<sup>+</sup> frumurnar sem verða notaðar til framleiðslu lyfsins.

Hámarkið CD34<sup>+</sup> frumusöfnun til framleiðslu lyfsins í hverri lotu af tilfærslu og blóðfrumuskiljun. Framkvæmið frumusöfnun í tvo daga í röð til framleiðslu lyfsins í hverri lotu ef hún þolist klínískt. Mælt er með heildar söfnunarmarkmið upp á a.m.k.  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg til framleiðslu lyfsins. Senda skal safnaðar frumur til framleiðslu lyfsins jafnvel þótt heildar söfnunarmarkmiði sé ekki náð. Auk þess þarf að safna a.m.k.  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg fyrir varabirgðir óbreyttra frumna. Hægt er að nota þriðja dag frumusöfnunar til að afla varabirgða frumna ef þarf.

Ef lágmarksskammtur af Casgevy hefur ekki náðst eftir upphaflega framleiðslu lyfsins, þarf sjúklingurinn að gangast undir fleiri lotur af tilfærslu og blóðfrumuskiljun til að hægt sé að sækja fleiri frumur til framleiðslu á viðbótarlyfi. Að minnsta kosti 14 dagar þurfa að líða á milli hverrar lotu af tilfærslu og blóðfrumuskiljun.

Varabirgðir sem nema  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur/kg þurfa að vera til staðar. Þessum óbreyttu frumum verður að safna hjá sjúklingnum og geyma í verndandi frystilausn áður en beinmergseyðandi formedhöndlun og innrennsli Casgevy er hafið.

Hugsanlegt er að nota þessi óbreyttu frumur til úrlausnarmeðferðar í einhverju af eftirfarandi tilvikum: Casgevy verður fyrir skemmdum eftir að beinmergseyðandi formedhöndlun er hafin og fyrir innrennslisgjöf Casgevy, brestur á rótun (engraftment) daufkýrninga eða tap á rótun eftir innrennsli Casgevy.

Sjá lýsingu á tilfærsluáætluninni sem notuð var í klínísku rannsókninni í kafla 5.1. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að fá upplýsingar um lyfið/lyfin sem notuð eru við tilfærslu áður en meðferð með Casgevy er hafin.

#### *Ættgengt $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi*

Áður en blóðfrumuskiljun er framkvæmd er mælt með því að sjúklingar fái rauðkornagjöf með það að markmiði að halda heildarþéttni blóðrauða (Hb)  $\geq 11$  g/dl.

#### *Sigðkornasjúkdómur*

Áður en blóðfrumuskiljun er framkvæmd er mælt með að sjúklingar gangist undir rauðkornaskipti eða einfalda blóðgjöf/gjafir með það að markmiði að halda gildum sigðkornablóðrauða (HbS)  $< 30\%$  af heildarblóðrauða á meðan heildarþéttni blóðrauða er haldið  $\leq 11$  g/dl.

Hætta skal sjúkdómstemplandi meðferðum (t.d. með hýdroxýúra/hýdroxýkarbamíði, crizanlizúmabi, voxelotori) 8 vikum fyrir áætlað upphaf tilfærslu og formeðhöndlunar.

Ekki skal gefa örvunarþátt fyrir kornfrumuþyrpingu (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) við tilfærslu hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

#### *Undirbúningsmeðferð formeðhöndlun (conditioning)*

Veita þarf fulla beinmergseyðandi formeðhöndlun áður en innrennsli Casgevy er hafið. Ekki skal hefja formeðhöndlun fyrr en öll nauðsynleg hettuglös sem mynda allan skammtinn af Casgevy hafa verið móttækin á viðurkenndu meðferðarstöðinni og staðfest hefur verið að varabirgðir af óbreyttum CD34+ frumum séu til staðar. Sjá lýsingu á formeðhöndlunaráætluninni sem notuð var í klínísku rannsókninni í kafla 5.1. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs til að fá upplýsingar um lyfið/lyfin sem notuð eru við beinmergseyðandi formeðhöndlun áður en meðferð er hafin.

#### *Ættgengt $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi*

Mælt er með að halda heildarþéttni blóðrauða hjá sjúklingum  $\geq 11$  g/dl í 60 daga áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin.

#### *Sigðkornasjúkdómur*

Mælt með að sjúklingar gangist undir rauðkornaskipti eða einfalda blóðgjöf/gjafir í að minnsta kosti 8 vikur áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin, með það að markmiði að halda gildum sigðkornablóðrauða  $< 30\%$  af heildarblóðrauða á meðan heildarþéttni blóðrauða er haldið  $\leq 11$  g/dl. Við upphaf rauðkornaskipta eða einfaldra blóðgjafa skal hætta sjúkdómstemplandi meðferðum (t.d. með hýdroxýúra/hýdroxýkarbamíði, crizanlizúmabi, voxelotori).

Stöðva skal klóbindingu járns að minnsta kosti 7 dögum áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin.

Einnig skal íhuga fyrirbyggjandi meðferð við flogum. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið/lyfin sem notuð voru við beinmergseyðandi formeðhöndlun til að fá upplýsingar um milliverkanir.

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við bláædateppusjúkdómi í lifur (veno-occlusive disease, VOD)/heilkenni lifrastökkæðarteppu (hepatic sinusoidal obstruction syndrome) samkvæmt viðmiðunarreglum stofnunarinnar.

Tryggja þarf að öll nauðsynleg hettuglös sem mynda skammtinn af Casgevy séu til staðar áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin, ásamt óbreyttum úrlausnarfrumum. Sjá Upplýsingablað lotu (LIS) sem fylgir lyfjasendingunni til staðfestingar á fjölda hettuglasa og heildarskammti af Casgevy.

### Lyfjaforgiöf

Mælt er með að lyfjaforgiöf með parasetamóli og difenhýdráminni eða sambærilegum lyfjum sé gefin fyrir innrennsli Casgevy samkvæmt viðmiðunarreglum stofnunarinnar, til að draga úr líkum á innrennslisviðbrögðum.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Sjúklingar 35 ára og eldri

Casgevy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum > 35 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Casgevy hjá þessum sjúklingahópi. Íhuga skal ávinning af meðferð einstakra sjúklinga samanborið við áhættuna af ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma.

#### Skert nýrnastarfsemi

Casgevy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem skilgreind er sem áætlaður gauklasíunarhraði < 60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

#### Skert lifrarástarfsemi

Casgevy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Ekki er þörf á aðlögun skammta.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Casgevy hjá sjúklingum < 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Sjúklingar sem eru sermijákvæðir fyrir alnæmisveiru (HIV), lifrabólguveiru B (HBV) eða lifrabólguveiru C (HCV)

Casgevy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með HIV-1, HIV-2, HBV eða HCV. Framkvæma á skimun fyrir HIV-1, HIV-2, HBV og HCV og öðrum smitandi örverum í samræmi við staðbundnar viðmiðunarreglur áður en frumum er safnað fyrir framleiðslu. Casgevy á ekki að nota hjá sjúklingum með virka HIV-1, HIV-2, HBV eða HCV.

#### Sjúklingar sem hafa áður fengið ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma

Casgevy hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa áður fengið ósamgena eða samgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma. Ekki er mælt með notkun Casgevy hjá þessum sjúklingum.

### Lyfjagjöf

Casgevy er eingöngu til notkunar í bláæð.

Að beinmergseyðandi formedhöndlun lokinni verða að líða að lágmarki 48 klukkustundir áður en Casgevy er gefið með innrennsli. Gefa verður Casgevy frá að lágmarki 48 klukkustundum og að hámarki 7 dögum frá síðasta skammtinum af beinmergseyðandi formedhöndlun.

Áður en lyfið er þítt og gefið verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á Casgevy hettuglasinu/glösunum og meðfylgjandi skjölum. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda hettuglása sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingunum á Upplýsingablaði lotu (LIS) (sjá kafla 4.4).

Casgevy er gefið með stökum skammti í bláæð í gegnum miðlægan æðalegg. Ljúka skal innrennslisgjöf Casgevy eins fljótt og auðið er og eigi síðar en 20 mínútum eftir þíðingu. Ef um fleiri en eitt hettuglas er að ræða, **verður að gefa öll hettuglassin**. Gefa skal allt magnið í hverju hettuglassi.

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir sem gera skal ef útsetning fyrir Casgevy verður fyrir slysi og förgun Casgevy.

#### Eftir gjöf Casgevy

Fylgja skal stöðluðum verklagsreglum við eftirlit og meðhöndlun sjúklinga í kjölfar ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma eftir innrennslisgjöf Casgevy, þar með talið með eftirliti með blóðkornatalningu og þörf fyrir blóðgjöf.

Geisla þarf blóðafurðir sem gefa þarf á fyrstu 3 mánuðum eftir innrennsli Casgevy.

Það getur reynst nauðsynlegt að hefja klóbindingu járn að nýju eftir innrennsli Casgevy. Forðast skal notkun lyfja til klóbindingar járn sem ekki eru mergbælandi í að minnsta kosti 3 mánuði og notkun lyfja til klóbindingar járn sem eru mergbælandi í að minnsta kosti 6 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Nota má blóðtöku í stað klóbindingar járn þegar það á við (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Íhuga verður frábendingar fyrir tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Íhuga verður varnaðarorð og varúðarreglur fyrir tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun.

#### Rekjanleiki

Fylgja verður kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem byggja á frumum. Til að tryggja rekjanleika verður að varðveita heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklings sem meðhöndlaður er í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

#### Samgena notkun

Casgevy er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki má gefa Casgevy ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins og Upplýsingablaði lotu (LIS) samræmast ekki auðkenni sjúklings.

#### Smitandi örverur

Þrátt fyrir að Casgevy sé prófað með tilliti til sæfingar, mýkóplasma og inneiturs, er hættu fyrir hendi á að smitandi örverur geti borist með lyfinu. Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Casgevy verða því að fylgjast með sjúklingum með tilliti til einkenna um sýkingu eftir meðferð og meðhöndla á viðeigandi hátt, ef þörf krefur.

#### Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð eru hugsanleg við notkun Casgevy, þar með talið vegna Cas9. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðaofnæmi, geta verið vegna dímetýlsúlfoxíðs (DMSO) eða dextran 40 í Casgevy. Fylgjast skal náið með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og eftir innrennsli. Vakta skal lífsmerki (blóðþrýsting, hjartslátt og súrefnismettun) og hvort einkenni komi fram áður en innrennsli er hafið, og u.þ.b. á 30 mínútna fresti frá innrennsli fyrsta hettuglassins af Casgevy þar til 2 klukkustundum eftir innrennsli síðasta hettuglassins af Casgevy.

### Hugsanlegur brestur á rótun daufkyrninga

Brestur á rótun daufkyrninga er hugsanleg áhætta við ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma, sem er skilgreind sem rótun daufkyrninga sem næst ekki eftir innrennsli Casgevy og krefst þess að notaðar séu CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumur. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til heildarfjölda daufkyrninga og meðhöndla verður sýkingar í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Ef brestur verður á rótun daufkyrninga skal gefa sjúklingum innrennsli með CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumum (sjá kafla 4.8).

### Seinkuð rótun blóðflagna

Lengra miðgildi tíma fyrir rótun blóðflagna hefur komið fram við meðferð með Casgevy samanborið við ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma. Aukin hætta er á blæðingum þar til rótun blóðflagna hefur náðst.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til blæðinga í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Framkvæma skal tíða blóðflögutalningu þar til rótun blóðflagna og blóðflögubata hefur verið náð. Framkvæma skal blóðfrumutalningu og önnur viðeigandi próf ef klínísk einkenni sem benda til blæðingar koma fram (sjá kafla 4.8).

### Hætta á tilfærslubresti/blóðfrumuskiljun hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm

Sjúklingar með sigðkornasjúkdóm (SCD) gætu þurft fleiri lotur af tilfærslu og blóðfrumuskiljun samanborið við sjúklinga með ættgengt  $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf (TDT) og eru í meiri hættu á tilfærslubresti/blóðfrumuskiljun. Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagt heildar söfnunarmarkmið CD34<sup>+</sup> frumna. Sjá kafla 5.1 til að fá upplýsingar um meðalfjölda lota af tilfærslu og blóðfrumuskiljun og heildartíðni fyrir stöðvun meðferðar.

### Æxlismyndun tengd genabreytingum

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik afbrigðilegs mergvaxtar, hvítblæðis eða eitilæxlis í klínískum rannsóknum með Casgevy. Það er fræðileg hætta á æxlismyndun tengd genabreytingum. Fylgist með sjúklingum a.m.k. árlega (þ.m.t. heildarblóðtalningu) í 15 ár eftir meðferð með Casgevy. Ef afbrigðilegur mergvöxtur, hvítblæði eða eitilæxli greinast skal hafa samband við staðbundinn fulltrúa markaðsleyfishafa til að ákvarða viðeigandi sýnatöku fyrir greiningu.

### Ónæmissvörun

Ekki greindust nein ónæmisbundin viðbrögð í klínískum rannsóknum með Casgevy. Ekki er þekkt hvort tilbúin mótefni við Cas9 þ.m.t. í kjölfar nýlegrar graftarkeðjuhnettusýkingar geti leitt til ónæmisbundinna viðbragða og/eða hreinsunar frumna með leifar af Cas9.

### Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

Sjúklingar sem fá meðferð með Casgevy mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

### Langtímaeftirfylgni

Fylgjast skal árlega með sjúklingum (þ.m.t. með heildarblóðtalningu) í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Gert er ráð fyrir að sjúklingar verði skráðir í langtímaeftirfylgni til að auka skilning á langtímaöryggi og -verkun Casgevy.

## Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 5,3 mg til 70 mg af natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,3 til 4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Íhuga verður milliverkanir lyfja sem notuð eru við tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun.

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við að Casgevy hafi milliverkanir við cýtókróm P-450 lifrarensím eða lyfjaferjur.

Hætta skal notkun hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs að minnsta kosti 8 vikum áður en tilfærsla og formeðhöndlun er hafin. Engin reynsla er af notkun hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs eftir innrennsli Casgevy.

Hætta skal notkun voxelotors og crizanlizúmabs í að minnsta kosti 8 vikur áður en formeðhöndlun er hafin, þar sem hugsanlegar milliverkanir við tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun eru ekki þekktar.

Hætta skal notkun lyfja til klóbindingar járns að minnsta kosti 7 dögum áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin vegna hugsanlegra milliverkana við formeðhöndlunarlyfið. Sum lyf til klóbindingar járns eru mergbælandi. Forðast skal notkun lyfja til klóbindingar járns sem ekki eru mergbælandi í að minnsta kosti 3 mánuði og notkun lyfja til klóbindingar járns sem eru mergbælandi í að minnsta kosti 6 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Nota má blóðtöku í stað klóbindingar járns þegar það á við.

## Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisáðgerða með lifandi veirubóluefnum meðan á eða eftir meðferð með Casgevy hefur ekki verið rannsakað. Sem varúðarráðstöfun er ekki mælt með bólusetningu með lifandi bóluefnum í að minnsta kosti 6 vikur áður en formeðhöndlun er hafin, meðan á meðferð með Casgevy stendur og þar til blóðfræðilegum bata eftir meðferð er náð.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur sem geta orðið þungaðar /Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Staðfesta verður neikvætt þungunarpróf í sermi áður en hver tilfærslulota er hafin og staðfesta það á ný áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um útsetningu til að hægt sé að gefa nákvæmar ráðleggingar um tímalengd getnaðarvarnar eftir meðferð með Casgevy. Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eru færir um að geta barn verða að nota örugga getnaðarvörn frá því að byrjað er á tilfærslu og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir beinmergseyðandi formeðhöndlun. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem notað er við beinmergseyðandi formeðhöndlun.

## Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun exagamglogene autotemcel hjá þunguðum konum. Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með exagamglogene autotemceli til að meta hvort það geti valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Ekki er þekkt hvort exagamglogene autotemcel geti borist yfir í fóstrið. Casgevy má ekki nota á meðgöngu vegna hættunnar sem tengist beinmergseyðandi formeðhöndlun. Leita skal ráða hjá meðferðarlækninum varðandi meðgöngu eftir innrennsli Casgevy (sjá leiðbeiningar um getnaðarvarnir hér að framan).



## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort exagamglogene autotemcel skilst út í brjóstamjólk eða berst yfir í barn sem er á brjósti. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið/lyfin sem notuð eru við tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun til að fá leiðbeiningar um notkun þeirra við brjóstagjöf. Vegna hugsanlegrar áhættu sem tengist beinmergseyðandi formeðhöndlun á að hætta brjóstagjöf meðan á formeðhöndlun stendur.

Leita skal ráða hjá meðferðarlækninum þegar ákveða skal hvort hafa skuli barn á brjósti eftir meðferð með Casgevy og vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið á móti hugsanlegum aukaverkunum af Casgevy eða af undirliggjandi sjúkdómi móður.

## Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif exagamglogene autotemcel á frjósemi manna. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarrannsóknnum. Upplýsingar um hættu á ófrjósemi eftir beinmergseyðandi formeðhöndlun liggja fyrir. Því er ráðlagt að íhuga möguleika á geymslu sæðis eða eggja í verndandi frystilausn fyrir meðferð ef mögulegt er.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Casgevy hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Íhuga skal áhrif lyfja sem notuð eru við tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Öryggi Casgevy var metið í tveimur opnum einarma rannsóknnum (rannsókn 111 og rannsókn 121) og einni langtíma eftirfylgnirannsókn (rannsókn 131), þar sem 97 unglingar og fullorðnir sjúklingar með TDT eða SCD fengu meðferð með Casgevy.

Áður en byrjað var á meðferð með Casgevy var framkvæmd tilfærsla á útæðablóði með kyrningavaxtarþætti (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) og plerixafori hjá sjúklingum með TDT og með plerixafori einu sér hjá sjúklingum með SCD, sem fylgt var eftir með tilfærslu og beinmergseyðandi formeðhöndlun með búsúlfani.

Öryggissniðið var almennt í samræmi við það sem gert var ráð fyrir við beinmergseyðandi formeðhöndlun og ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma eftir tilfærslu og blóðfrumuskiljun.

Miðgildi (lágmark, hámark) fyrir lengd eftirfylgni eftir gjöf Casgevy var 22,8 (2,1; 51,1) mánuðir hjá sjúklingum með TDT (N=54) og 17,5 (1,2; 46,2) mánuðir hjá sjúklingum með SCD (N=43).

Alvarlegar aukaverkanir sem rekja má til Casgevy komu fram hjá 2 (3,7%) sjúklingum með TDT: Einn (1,9%) sjúklingur með eítíl- og traffrumnager með rauðkornaáti, brátt andnaðarheilkenni, sjálfvakið lungnabólguheilkenni og höfuðverk; 1 (1,9%) sjúklingur með seinkaða rótun og blóðflagnafæð. Enginn sjúklingur með SCD hafði alvarlegar aukaverkanir sem rekja mátti til Casgevy.

Lífshættulega alvarlega aukaverkunin hnykilblæðing (cerebellar haemorrhage) kom fyrir hjá 1 (1,9%) sjúklingi með TDT og var rakin til beinmergseyðandi formeðhöndlunar með búsúlfani.

Einn (2,3%) sjúklingur með SCD lést af völdum COVID-19 sýkingar og öndunarbílunar í kjölfarið. Tilvikið tengdist ekki Casgevy.

## Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ) og algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Töflur 1, 2, 3 og 4 eru listar yfir aukaverkanir sem rekja má til tilfærslu/blóðfrumuskiljunar með G-CSF og plerixafori, tilfærslu/blóðfrumuskiljunar aðeins með plerixafori, beinmergseyðandi formeðhöndlunar með búsuþfani og Casgevy, í þeirri röð, sem sjúklingar með TDT og SCD fengu í klínískum rannsóknum með Casgevy.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem rekja má til tilfærslu/blóðfrumuskiljunar hjá sjúklingum með TDT sem fá G-CSF og plerixafor (N=59)**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar		Hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumlækkun
Taugakerfi	Höfuðverkur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Ógleði	Kviðverkur, uppköst, niðurgangur, snertiskynsminnkun í munni
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur *	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkur, hiti

\* Stoðkerfisverkur felur í sér bakverk, beinverk, stoðkerfisverk í brjóstakassa, hálsverk, brjóstverk sem ekki er frá hjarta og verk í útlimum.

**Tafla 2: Aukaverkanir sem rekja má til tilfærslu/blóðfrumuskiljunar hjá sjúklingum með SCD sem fá plerixafor (N=58)**

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar		Sigðkornablóðleysi með kreppu
Efnaskipti og næring		Blóðfosfathækkun, blóðmagnesiúmlækkun
Taugakerfi	Höfuðverkur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Brátt brjóstheilkenni
Meltingarfæri	Kviðverkur *, ógleði, uppköst	Niðurgangur
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur †	Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkur, þreyta

\* Kviðverkur felur í sér verk í efri hluta kviðar.

† Stoðkerfisverkur felur í sér bakverk, beinverk, brjóstverk, hálsverk, brjóstverk sem ekki er frá hjarta og verk í útlimum.

**Tafla 3: Aukaverkanir sem rekja má til beinmergseyðandi formeðhöndlunar hjá sjúklingum með TDT og SCD (N=97) \***

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Lungnabólga, sýklasótt, sýklasótt af völdum Klebsiella, hvítsveppasýking í munni, hárslíðursbólga
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð með hita, daufkyrningafæð, blóðleysi, eitilfrumnafæð †, hvítfrumnafæð	Blóðfrumnafæð, netfrumnafæð, miltisstækkun
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðfosfathækkun, blóðmagnesiumlækkun, vökvasöfnun, blóðfosfatslækkun	Blóðalbúmínslækkun, blóðkalsíumlækkun
Taugakerfi	Höfuðverkur	Hnykilblæðing, vatnshöfuð, útlægur skyntaugakvilli, úttaugakvilli, taugaverkur, bragðtruflun
Augu		Óskýr sjón, augnþurrkur
Hjarta		Hraðtaktur
Æðar		Lágþrýstingur, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Blóðnasir, verkur í munnkoki	Öndunarbílun, sjálfvakið lungnabólguheilkenni, súrefnisskortur, mæði, hósti
Meltingarfæri	Slímbólga ‡, ógleði, uppköst, kviðverkur §, niðurgangur, hægðatregða, magabólga	Ristilbólga, meltingartruflun, tannholdsblæðing, vélindabakflæðissjúkdómur, blóðuppköst, vélindabólga, kyngingartregða, bólga í meltingarvegi, blóðhægðir, munnsár
Lifur og gall	Bláæðateppusjúkdómur í lifur, gallrauðadreyri, hækkun alanínamínótransferasa	Hækkun aspartatamínótransferasa, lifrarstækkun, hækkun gamma-glútamýltransferasa
Húð og undirhúð	Litunarröskun #, húðflögnun, hármisssir, depilblæðingar, húðþurrkur, útbrot **	Kláði, roði
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkur ††	Liðverkur
Nýru og þvaggfæri		Þvaglátstregða, blóðmiga
Æxlunarfæri og brjóst		Tíðateppa, millitíðablæðingar, verkur í sköpum og leggöngum, tíðaprautir, óreglulegar tíðir, ótímabær tíðahvörf
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, þreyta	Verkur

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap	Hækkað INR (international normalised ratio), hækkað C-viðbragðsprótein, þyngdaraukning
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Seinkuð rótun, húðbeðsmargúll, húðfleiður, sundurtæting húðar

\* Tíðni er byggð á hæstu tíðni úr rannsókn 111 hjá sjúklingum með TDT eða úr rannsókn 121 hjá sjúklingum með SCD.

† Eitilfrumnafæð felur í sér fækkun CD4-eitilfrumna og fækkun eitilfrumna.

‡ Slímblóga felur í sér endaparnsbólgu, slímhúðarbólgu, kokkbólgu og munnbólgu.

§ Kviðverkur felur í sér óþægindi í kvið, kviðverk í neðri hluta kviðar, kviðverk í efri hluta kviðar, eymsli í kvið og óþægindi í uppmagál.

# Litunarröskun felur í sér litun á nöglum, oflitun húðar og vanlitun húðar.

\*\* Útbrot fela í sér húðbólgu, roðaútbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot og örðuútbrot.

†† Stoðkerfisverkur felur í sér bakverk, beinverk, brjóstverk og verk í útlimum.

**Tafla 4: Aukaverkanir sem rekja má til Casgevy hjá sjúklingum með TDT og SCD (N=97) \***

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð †, ‡	Blóðflagnafæð †, daufkyrningafæð †, blóðleysi †, hvítfrumnafæð †
Ónæmiskerfi		Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti
Efnaskipti og næring		Blóðkalsíumlækkun †
Taugakerfi		Höfuðverkur †, náladofi
Hjarta		Hraðtaktur †
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		Brátt andnauðarheilkenni, sjálfvakið lungnabólguheilkenni †, blóðnasir †
Húð og undirhúð		Útbrot †, §, depilblæðingar †
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Kuldahrollur †, hiti †
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Seinkuð rótun †, innrennslistengd viðbrögð #

\* Tíðni er byggð á hæstu tíðni úr rannsókn 111 hjá sjúklingum með TDT eða úr rannsókn 121 hjá sjúklingum með SCD.

† Að minnsta kosti eitt tilvik var einnig rakið til beinmergseyðandi formeðhöndlunar með búsuþfani.

‡ Eitilfrumnafæð felur í sér fækkun CD4 eitilfrumna og fækkun eitilfrumna.

§ Útbrot fela í sér húðbólgu.

# Innrennslistengd viðbrögð fela í sér kuldahroll, skúthraðtakt og hraðtakt.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Rótun blóðflagna

Rótun blóðflagna var skilgreind sem blóðflagnafjöldi  $\geq 20 \times 10^9/l$  í 3 mælingum í röð hjá sjúklingum með TDT og blóðflagnafjöldi  $\geq 50 \times 10^9/l$  í 3 mælingum í röð hjá sjúklingum með SCD, sem fengnar voru á 3 mismunandi dögum eftir Casgevy innrennsli án blóðflagnagjafa í 7 daga. Rótun blóðflagna náðist hjá öllum sjúklingum.

Í rannsókn 111 var miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun blóðflagna hjá sjúklingum með TDT 44 (20, 200) dagar (n=53), að undanskildum einum sjúklingi sem náði rótun blóðflagna eftir að milligreiningin fór fram. Miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun blóðflagna var 45 (20, 199) dagar hjá unglíngum og 40 (24, 200) dagar hjá fullorðnum sjúklingum. Miðgildi tíma fram að

rótun blóðflagna var styttra hjá sjúklingum án milta heldur en hjá sjúklingum með óskaddað milta. Miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun blóðflagna var 34,5 (20, 78) dagar hjá sjúklingum án milta og 46 (27, 200) dagar hjá sjúklingum með óskaddað milta.

Í rannsókn 121 var miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun blóðflagna hjá sjúklingum með SCD 35 (23, 126) dagar (n=43). Miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun blóðflagna var 44,5 (23, 81) dagar hjá unglíngum og 32 (23, 126) dagar hjá fullorðnum sjúklingum.

Engin tengsl sáust á milli blæðingartilvika og tíma fram að rótun blóðflagna eftir meðferð með Casgevy.

#### Rótun daufkyrninga

Rótun daufkyrninga var skilgreind sem heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)  $\geq 500$  frumur/ $\mu$ l í 3 mælingum í röð á 3 mismunandi dögum eftir innrennsli Casgevy, án notkunar á óbreyttu CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumunum. Allir sjúklingar náðu rótun daufkyrninga og engir sjúklingur fékk CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumur.

Í rannsókn 111 var miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun daufkyrninga hjá sjúklingum með TDT 29 (12, 56) dagar (n=54). Miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun daufkyrninga var 31 (19, 56) dagar hjá unglíngum og 29 (12, 40) dagar hjá fullorðnum sjúklingum.

Í rannsókn 121 var miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun daufkyrninga hjá sjúklingum með SCD 27 (15, 40) dagar (n=43). Miðgildi (lágmark, hámark) tíma fram að rótun daufkyrninga var 28 (24, 40) dagar hjá unglíngum og 26 (15, 38) dagar hjá fullorðnum sjúklingum.

Engin tengsl sáust á milli sýkinga og tíma fram að rótun daufkyrninga.

#### Börn

Öryggi Casgevy var metið hjá 31 sjúklingi á unglingsaldri, á aldrinum 12 til yngri en 18 ára, með TDT eða SCD. Miðgildi (lágmark, hámark) aldurs sjúklinga á unglingsaldri með TDT var 14 (12, 17) ár og sjúklinga með SCD 15 (12, 17) ár. Miðgildi (lágmark, hámark) tímalengdar eftirfylgni var 19,6 (2,1; 26,6) mánuðir hjá sjúklingum á unglingsaldri með TDT (N=54) og 14,7 (2,5; 18,7) mánuðir hjá sjúklingum á unglingsaldri með SCD. Öryggi var almennt í samræmi hjá unglíngum og fullorðnum sjúklingum. Rótunartími var sambærilegur hjá unglíngum og fullorðnum sjúklingum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig í [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmtnun**

Á ekki við

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, önnur blóðlyf, ATC-flokkur: B06AX05

#### Verkunarháttur

Casgevy er frummeðferð sem samanstendur af samgena CD34<sup>+</sup> forverafrumum *ex vivo* sem hefur verið breytt með CRISPR/Cas9-tækni. Hið ofursértæka leiðsögu-RNA gerir CRISPR/Cas9 kleift að rjúfa á nákvæman hátt tvíþátta DNA á bindiseti mikilvægs umritunarpáttar (GATA1) á eflisvæði *BCL11A* gensins sem er sértækt fyrir rauðkorn. Vegna breytingarinnar er binding GATA1 trufluð á óafturkræfan hátt og tjáning *BCL11A* er minnkuð. Minnkuð tjáning *BCL11A* leiðir til aukinnar tjáningar  $\gamma$ -glóbíns og próteínframleiðslu fösturblóðrauða (HbF) í rauðfrumum, sem tekst á við glóbínið sem ekki er til staðar í ættgengu  $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi háðu blóðgjöf (TDT) og afbrigðilega glóbínið í sigðkornasjúkdómi (SCD), sem eru undirliggjandi orsakir sjúkdómsins. Hjá sjúklingum með TDT er gert ráð fyrir að framleiðsla  $\gamma$ -glóbíns leiðrætti ójafnvægi á milli  $\alpha$ -glóbíns og glóbíns sem ekki er  $\alpha$ -glóbín og dragi þar með úr óskilvirkri rauðkornamyndun og blóðlýsu og auki heildarmagn blóðrauða. Hjá sjúklingum með alvarlegt SCD er gert ráð fyrir að tjáning HbF dragi úr styrk HbS innan frumu, sem kemur í veg fyrir að rauðu blóðkornin verði sigðkornalaga.

#### Verkun og öryggi

Verkun Casgevy var metin hjá unglingum og fullorðnum sjúklingum með ættgengt  $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf (TDT) eða sigðkornasjúkdóm (SCD) í tveimur opnum, einarma rannsóknum (rannsókn 111 og rannsókn 121) og einni langtíma eftirfylgnirannsókn (rannsókn 131).

#### *Ættgengt $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi háð blóðgjöf*

Rannsókn 111 er yfirstandandi, opin, fjölsetra, einarma rannsókn til að meta öryggi og verkun Casgevy hjá fullorðnum og unglingum með ættgengt  $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf. Þegar sjúklingar höfðu lokið 24 mánaða eftirfylgni í rannsókn 111 var þeim boðið að skrá sig í rannsókn 131, sem er yfirstandandi langtímarannsókn á öryggi og verkun.

Sjúklingar voru hæfir til þátttöku í rannsókninni ef þeir áttu sér sögu um að þurfa rauðkornagjafir sem voru að minnsta kosti 100 ml/kg/ári eða 10 einingar/ári síðustu 2 árin fyrir skráningu í rannsóknina. Einnig þurftu sjúklingar að hafa skor á Lansky eða Karnofsky frammistöðukvarða sem nam  $\geq 80\%$ .

Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef tiltækur var paraður ættingi m.t.t. vefjaflokkasameindar manna (human leucocyte antigen, HLA) sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfruma. Sjúklingar með verulega hækkun járn í hjarta (þ.e. sjúklingar með T2\* í hjarta undir 10 msek. samkvæmt segulómun [MRI]) eða langt genginn lifrarsjúkdóm voru útilokaðir frá rannsókninni. Segulómun af lifur var framkvæmd hjá öllum sjúklingum. Hjá sjúklingum með niðurstöður úr segulómun sem sýndu járninnihald í lifur  $\geq 15$  mg/g var tekið lifrarsýni til frekari mats. Sjúklingar með vefjasýni úr lifur sem sýndi tengdan (bridging) bandvefssjúkdóm eða skorpulifur voru útilokaðir.

Af sjúklingunum 59 sem hófu tilfærslu í rannsókn 111 hættu 3 sjúklingar (5,1%) meðferð fyrir gjöf Casgevy innrennslisins vegna afturkallaðs samþykkis.

Helstu lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar í upphafi rannsóknar eru sýndir í töflu 5 fyrir (1) alla sjúklinga skráða í rannsókn 111 og (2) alla sjúklinga með innrennslis Casgevy í rannsókn 111.

**Tafla 5: Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar í upphafi rannsóknar 111**

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms	Casgevy Skráðir sjúklingar (N=59) §	Casgevy Sjúklingar með innrennsli † (N=54)
Aldur, n (%)		
Fullorðnir (≥ 18 og ≤ 35 ára)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Unglingar (≥ 12 og < 18 ára)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Allur aldur (≥ 12 og ≤ 35 ára)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	19 (12, 35)	20 (12; 35)
Kyn, n (%)		
Kona	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Karl	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Kynþáttur, n (%)		
Asískir	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Hvítir	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Af mörgum kynþáttum	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Annað	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Ekki safnað	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Arfgerð, n (%)		
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -lík †	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Ekki-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -lík	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Árlegt rúmmál rauðkornagjafa í upphafi rannsóknar (ml/kg)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	211,2 (48,3, 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Árleg tilvik rauðkornagjafa í upphafi rannsóknar		
Miðgildi (lágmark, hámark)	16,5 (5,0, 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Milta óskaddað, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
Styrkur járns í lifur (mg/g) í upphafi rannsóknar		
Miðgildi (lágmark, hámark)	3,5 (1,2, 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Járn magn í hjarta T2* (msek.) í upphafi rannsóknar		
Miðgildi (lágmark, hámark)	34,1 (12,4, 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Ferritin í sermi (pmól/l) í upphafi rannsóknar		
Miðgildi (lágmark, hámark)	3100,9 (584,2, 10837,3)	3.115,5 (584,2; 10.837,3)

§ N tákna heildarfjölda skráðra sjúklinga sem undirrituðu upplýst samþykki.

† Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023 þar sem 54 sjúklingar höfðu fengið Casgevy og 2 sjúklingar biðu eftir innrennsli Casgevy.

\* Lítil eða engin framleiðsla á innrænu β-globíninu (β<sup>0</sup>/β<sup>0</sup>, β<sup>0</sup>/IVS-I-110 og IVS-I-110/IVS-I-110).

#### Tilfærsla og blóðfrumuskiljun

Til að viðhalda heildarþéttni blóðrauða ≥ 11 g/dl fengu sjúklingar rauðkornagjafir áður en tilfærsla og blóðfrumuskiljun var hafin og héldu áfram að fá blóðgjafir þar til beinmergseyðandi formedhöndlun var hafin.

Til að örva tilfærslu stofnfrumna fyrir blóðfrumuskiljun var sjúklingum í rannsókn 111 gefinn kyrningavaxtarþáttur (G-CSF). Sjúklingar með milta fengu áætlaðan skammt sem nam 5 míkróg/kg G-CSF á u.þ.b. 12 klst. fresti með inndælingu í bláæð eða undir húð í 5 til 6 daga. Sjúklingar sem höfðu gengist undir miltisnám fengu áætlaðan skammt sem nam 5 míkróg/kg G-CSF einu sinni á dag í 5 til 6 daga. Skammturinn var aukinn í gjöf á 12 klst. fresti hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir miltisnám ef engin aukning varð á fjölda hvítfrumna eða CD34<sup>+</sup> í útæðablóði. Eftir 4 daga gjöf G-CSF fengu allir sjúklingar plerixafor í áætluðum skammti sem nam 0,24 mg/kg með inndælingu undir húð u.þ.b. 4 til 6 klst. fyrir hverja áætlaða blóðfrumuskiljun. Blóðfrumuskiljun var framkvæmd í allt að 3 daga í röð til að ná því magni frumna sem ætlunin var að safna fyrir framleiðslu og fyrir óbreyttu CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumurnar. Meðaltal og miðgildi (lágmark, hámark) fyrir þann fjölda tilfærslu- og

blóðfrumuskiljunarlota sem þurfti til að framleiða Casgevy og til að safna CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumum voru 1,3 (0,7) og 1 (1, 4), í þeirri röð.

#### *Undirbúningsmeðferð formeðhöndlun (conditioning)*

Allir sjúklingar fengu fulla beinmergseyðandi formeðhöndlun með búsúlfani áður en meðferð með Casgevy var hafin. Búsúlfan var gefið 4 daga í röð í bláæð í gegnum miðlægan æðalegg í áætluðum upphafsskammti sem nam 3,2 mg/kg/dag einu sinni á dag eða 0,8 mg/kg á 6 klst. fresti. Plasmabéttni búsúlfans var mæld með raðsýnatöku blóðs og skammturinn stilltur til að halda útsetningunni á markbilinu. Við gjöf einu sinni á dag var fjögurra daga uppsöfnuð markútsetning búsúlfans 82 mg\*klst./l (á bilinu 74 til 90 mg\*klst./l), sem jafngildir AUC<sub>0-24klst.</sub> sem nemur 5000 µM\*mín. (á bilinu: 4500 til 5500 µM\*mín.). Við gjöf á 6 klst. fresti var fjögurra daga uppsöfnuð markútsetning búsúlfans 74 mg\*klst./l (á bilinu 59 til 89 mg\*klst./l), sem jafngildir AUC<sub>0-24klst.</sub> sem nemur 1125 µM\*mín. (á bilinu: 900 til 1350 µM\*mín.).

Allir sjúklingar fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn flogum með öðrum lyfjum en fenýtóini áður en formeðhöndlun með búsúlfani var hafin. Fenýtóin var ekki notað sem fyrirbyggjandi meðferð gegn flogum vegna örvunar þess á cytókróm P450 og aukinnar úthreinsunar búsúlfans í kjölfarið.

Fyrirbyggjandi meðferð við bláæðateppusjúkdómi í lifur/heilkenni lifrarstokkæðarteppu var veitt samkvæmt gildandi viðmiðunarreglum stofnana.

#### *Gjöf Casgevy*

Sjúklingum var gefið Casgevy í skammti sem var að miðgildi (lágmark, hámark) 8,0 (3,0; 19,7) × 10<sup>6</sup> frumur/kg með innrennsli í bláæð. Öllum sjúklingum var gefið andhistamín og hitalækkandi lyf áður en innrennsli Casgevy var hafið.

#### *Eftir gjöf Casgevy*

Ekki var mælt með notkun G-CSF í 21 dag eftir innrennsli Casgevy. Þar sem Casgevy er samgena meðferð var ekki þörf á ónæmisbælandi lyfjum eftir fyrstu beinmergseyðandi formeðhöndlunina.

#### *Verkunarniðurstöður – ættgengt β-miðjarðarhafsblóðleysi*

Milligreining (IA) var gerð hjá 42 sjúklingum sem gefið var Casgevy og voru hæfir fyrir aðalgreiningu á verkun. Aðalverkunarþýði (Primary Efficacy Set, PES) var skilgreint sem allir þátttakendur sem höfðu fengið eftirfylgni í að minnsta kosti 16 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Við milligreininguna höfðu 59 sjúklingar verið skráðir og 54 sjúklingar fengið Casgevy. Miðgildi (lágmark, hámark) heildarlengdar eftirfylgni var 22,8 (2,1; 51,1) mánuðir frá innrennsli Casgevy.

Verkun Casgevy var byggð á mati á sjúklingum með að minnsta kosti 16 mánaða eftirfylgni. Aðalendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem náðu að verða óháðir blóðgjöfum samfellt í 12 mánuði (TI12), sem var skilgreint sem að viðhalda vegnu meðaltali Hb ≥ 9 g/dl án rauðkornagjafa samfellt í að minnsta kosti 12 mánuði á einhverjum tímapunkti fyrstu 24 mánuðina eftir innrennsli Casgevy í rannsókn 111, þar sem matið hófst 60 dögum eftir síðustu rauðkornagjöf til stuðnings eftir ígræðslu eða meðhöndlunar á TDT-sjúkdómi.

Verkunargögn eru sýnd í töflu 6 og töflu 7. Tafla 6 sýnir aðalendapunkt fyrir (1) alla sjúklinga skráða í rannsókn 111 og (2) alla sjúklinga með innrennsli Casgevy í rannsókn 111. Tafla 7 sýnir aukaendapunkta fyrir sjúklinga með innrennsli Casgevy í rannsókn 111.



**Tafla 6: Aðalverkunarniðurstöður hjá sjúklingum með TDT**

Aðalendapunktur	Casgevy Skráðir sjúklingar * (N=45) †	Casgevy Sjúklingar með innrennsli * (N=42) †
Hlutfall sjúklinga sem ná TI12 § n (%) (95% CI)	39 (86,7%) (73,2%, 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%, 98,5%)

\* Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023

† N táknar heildarfjölda skráðra sjúklinga sem undirrituðu upplýst samþykki og undanskilur sjúklinga sem biðu eftir að fá Casgevy á tíma greiningarinnar, eða sjúklinga sem höfðu fengið skammt en voru ekki enn metanlegir fyrir aðalverkunarendapunktinn.

‡ N táknar heildarfjölda sjúklinga í aðalverkunarþýðinu (primary efficacy set, PES), undirhóps heildargreiningarþýðisins (full analysis set, FAS). PES var skilgreint sem allir sjúklingar sem höfðu fengið innrennsli með Casgevy og hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 16 mánuði eftir innrennsli með Casgevy. Sjúklingar með minna en 16 mánaða eftirfylgni vegna andláts, Casgevy tengdra aukaverkana, eða fengu stöðuga rauðkornagjöf í meira en 12 mánuði eftir innrennsli Casgevy, voru einnig teknir með í þetta þýði.

§ TI12 er skilgreint sem að viðhalda vegnu meðaltali Hb  $\geq 9$  g/dl án rauðkornagjafa samfelld í a.m.k. 12 mánuði á einhverjum tímamarki eftir innrennsli Casgevy. Matið á TI12 hófst 60 dögum eftir síðustu rauðkornagjöf til stuðnings eftir ígræðslu eða meðhöndlun á TDT-sjúkdómi.

**Tafla 7: Aukaverkunarniðurstöður hjá sjúklingum með TDT**

Aukaendapunktur	Casgevy Sjúklingar með innrennsli * (N=42) †
Lengd tímabils án blóðgjafar hjá sjúklingum sem hafa náð TI12 (mánuðir) n Miðgildi (lágmark, hámark)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Heildar Hb (mg/dl) í mánuði 6 n Meðaltal (SD)	42 12,1 (2,0)
í mánuði 24 n Meðaltal (SD)	23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) í mánuði 6 n Meðaltal (SD)	42 10,8 (2,8)
í mánuði 24 n Meðaltal (SD)	23 11,5 (2,7)

\* Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023

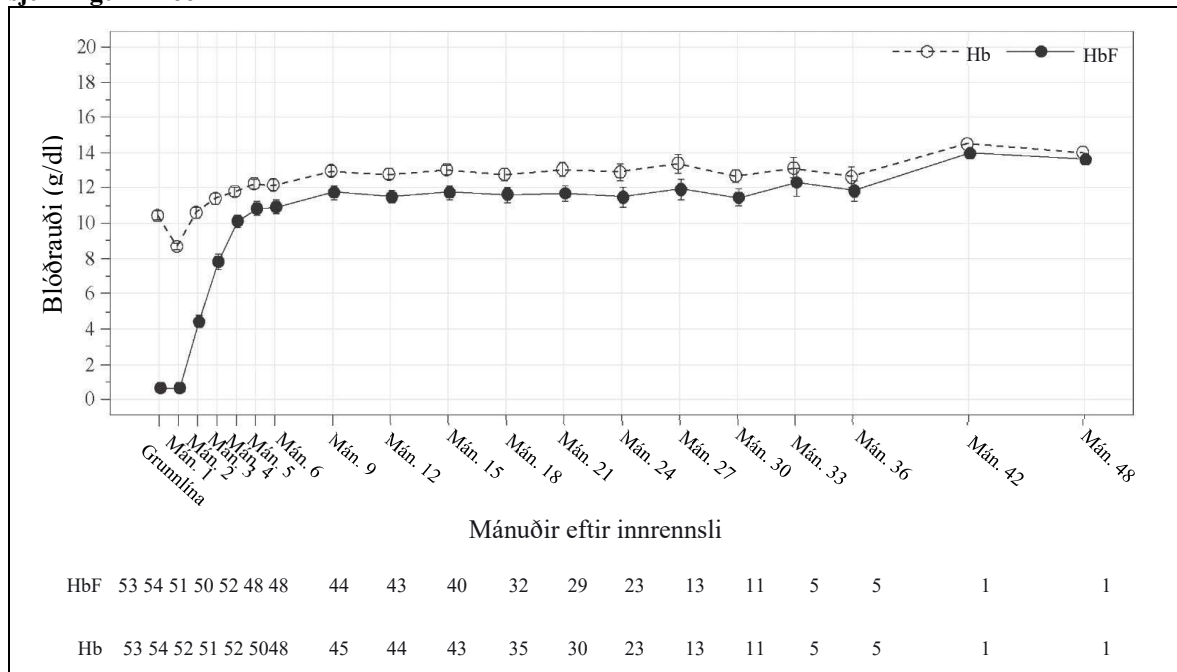
† N táknar heildarfjölda sjúklinga í aðalverkunarþýðinu (primary efficacy set, PES), undirhóps heildargreiningarþýðisins (full analysis set, FAS). PES var skilgreint sem allir sjúklingar sem höfðu fengið innrennsli með Casgevy og hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 16 mánuði eftir innrennsli með Casgevy. Þátttakendur með minna en 16 mánaða eftirfylgni vegna andláts, Casgevy tengdra aukaverkana, eða fengu stöðuga rauðkornagjöf í meira en 12 mánuði eftir Casgevy, voru einnig teknir með í þetta þýði

SD: Staðalfrávik

Allir sjúklingar sem náðu TI12 voru enn óháðir blóðgjöfum, með miðgildi (lágmark, hámark) tímans sem þeir voru óháðir blóðgjöf sem nam 22,3 (13,5; 48,1) mánuðum og eðlilegt vegið meðaltal fyrir heildarmagn Hb (meðaltal [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Miðgildi (lágmark, hámark) tímans fram að síðustu rauðkornagjöf hjá sjúklingum sem náðu TI12 var 28 (11, 91) dagar eftir innrennsli Casgevy. Þrír sjúklingar náðu ekki TI12. Hjá þessum sjúklingum dró úr tíðni rauðkornagjafa með tímanum og þeir hættu að fá blóðgjafir 12,2 til 21,6 mánuðum eftir innrennsli Casgevy, sem er í samræmi við almennt hægari blóðfræðilegan bata.

Heildarblóðrauði (g/dl) og fósturblóðrauði (g/dl) yfir tímabil hjá öllum sjúklingum sem fengu Casgevy til meðferðar á ættgengu  $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi er sýnt á mynd 1.

**Mynd 1: Meðaltal heildarblóðrauða (Hb) (g/dl) og fósturblóðrauða (HbF) (g/dl) yfir tímabil hjá sjúklingum með TDT**



Meðalgildi eru teiknuð á línuna, meðalgildi +staðalskekkja (standard error, SE) og meðalgildi -staðalskekkja eru teiknuð sem súlur í hverri heimsókn. Fjöldi sjúklinga með gildi sem eru tiltæk í samsvarandi heimsóknum er sýndur undir myndinni.

Hækkun á meðaltali (SD) heildarblóðrauða og fósturblóðrauða sást allt frá mánuði 3 eftir innrennsli Casgevy og hélt áfram að hækka í 12,2 (2,0) g/dl og 10,9 (2,7) g/dl í mánuði 6, í þeirri röð. Eftir mánuð 6 hélst magn heildarblóðrauða og fósturblóðrauða stöðugt, þar sem fósturblóðrauði var  $\geq 88\%$  af heildarblóðrauða.

Allir sjúklingar sem náðu T112 í rannsókn 111 (n=39) voru með eðlilegt (28/39 sjúklingar, 71,8%) eða nánast eðlilegt (11/39 sjúklingar, 28,2%) vegið meðaltal heildarblóðrauða. Sjúklingarnir sem voru með nánast eðlilegt vegið meðaltalsgildi heildarblóðrauða samanstóðu af 6 körlum og 5 konum með vegið meðaltal heildarblóðrauða innan við  $< 0,1$  til 0,7 g/dl og innan við  $< 0,4$  til 1,4 g/dl frá aldurs- og kynháðum viðmiðunarmörkum WHO, í þeirri röð.

Greiningar á undirhópum þar sem metin voru áhrif aldurs, kyns, kynþáttar eða arfgerðar undirhópa á endapunkta tengda blóðgjöf og blóðfræðilegar breytur gáfu ekki til kynna mismun vegna þessara þátta.

### Sigðkornasjúkdómur

Rannsókn 121 er yfirstandandi, opin, fjölsetra, einarma rannsókn til að meta öryggi og verkun Casgevy hjá fullorðnum og unglíngum með alvarlegan sigðkornasjúkdóm. Þegar sjúklingar höfðu lokið 24 mánaða eftirfylgni í rannsókn 121 var þeim boðið að skrá sig í rannsókn 131, sem er yfirstandandi langtímarannsókn á öryggi og verkun.

Sjúklingar voru hæfir til að taka þátt í rannsókninni ef þeir áttu sér sögu um að minnsta kosti 2 tilvik alvarlegrar æðastíflukreppu (VOC) á ári á síðustu 2 árum fyrir skimun, sem voru skilgreind sem:

- Brátt verkjatilvik sem krefst heimsóknar á sjúkrahöfnun og gjafar á verkjalyfjum (ópíóíðum eða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) í bláæð) eða rauðkornum.
- Brátt brjóstheilkenni
- Sístaða reðurs sem varir  $> 2$  klst. og krefst heimsóknar á sjúkrahöfnun
- Binding (sequestration) í milta.

Sjúklingar með Hb<sup>S/S</sup>, Hb<sup>S/β<sup>0</sup></sup> og Hb<sup>S/β<sup>+</sup></sup> arfgerðir voru hæfir til þátttöku. Einnig þurftu sjúklingar að hafa skor á Lansky eða Karnofsky frammistöðukvarða sem nam  $\geq 80\%$ .

Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni ef það var tiltækur paraður ættingi m.t.t. vefjaflokkasameindar manna (human leucocyte antigen, HLA) sem gæti verið gjafi blóðmyndandi stofnfruma. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir voru með langt genginn lifrarsjúkdóm, sögu um ómeðhöndlaðan Moyamoya-sjúkdóm eða Moyamoya-sjúkdóm sem að mati rannsakanda varð til þess að sjúklingur var í blæðingarhættu. Sjúklingar á aldrinum 12 til 16 ára þurftu að vera með eðlilegar niðurstöður úr doppler-rannsókn í gegnum höfuðkúpu (transcranial doppler, TCD) og sjúklingar á aldrinum 12 til 18 ára voru útilokaðir ef þeir áttu sér einhverja sögu um TCD á mið-hjarnaslagæð og innri hálsslagæð.

Af sjúklingunum 58 sem hófu tilfærslu í rannsókn 121 hættu 11 sjúklingar (19,0%) meðferð eftir upphaf tilfærslu og blóðfrumuskiljunar og fyrir gjöf Casgevy. Sex sjúklingar (10,3%) náðu ekki lágmarksskammti. Fimm sjúklingar (8,6%) hættu vegna skorts á meðferðarheldni, afturkallaðs samþykkis eða vegna þess að þeir uppfylltu ekki lengur hæfisskilyrði.

Helstu lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar í upphafi rannsóknar eru sýndir í töflu 8, að neðan, fyrir (1) alla sjúklinga skráða í rannsókn 121 og (2) alla sjúklinga með innrennsli Casgevy í rannsókn 121.

**Tafla 8: Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar í upphafi rannsóknar 121**

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms	Casgevy Skráðir sjúklingar (N=63) *	Casgevy Sjúklingar með innrennsli (N=43) †
Aldur (ár), n (%)		
Fullorðnir ( $\geq 18$ og $\leq 35$ ára)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Unglingar ( $\geq 12$ og $< 18$ ára)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Allur aldur ( $\geq 12$ og $\leq 35$ ára) Miðgildi (lágmark, hámark)	21,0 (12, 35)	20 (12; 34)
Kyn, n (%)		
Karl	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Kona	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Kynþáttur, n (%)		
Svartir eða afrískt-amerískir einstaklingar	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Hvítir	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Annað	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Arfgerð, n (%) †		
$\beta^S/\beta^S$	58 (92,1%)	39 (90,7%)
$\beta^S/\beta^0$	3 (4,8%)	3 (7,0%)
$\beta^S/\beta^+$	2 (3,2%)	1 (2,3%)
Árleg tíðni alvarlegrar æðastíflukreppu síðustu 2 árin fyrir skráningu í rannsóknina (tilvik/ári)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	3,5 (2,0, 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Árleg tíðni sjúkrahúsinnlagna vegna alvarlegrar æðastíflukreppu síðustu 2 árin fyrir skráningu í rannsóknina (tilvik/ári)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	2,5 (0,0, 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Árleg tímalengd sjúkrahúsinnlagna vegna alvarlegrar æðastíflukreppu síðustu 2 árin fyrir skráningu í rannsóknina (dagar/ári)		
Miðgildi (lágmark, hámark)	15,5 (0,0, 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdóms	Casgevy Skráðir sjúklingar (N=63) *	Casgevy Sjúklingar með innrennsli (N=43) †
Árlegur fjöldi gefinna eininga af rauðkornum vegna SCD-tengdra ábendinga síðustu 2 árin fyrir skráningu í rannsóknina (einingar/ári) Miðgildi (lágmark, hámark)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

\* N táknar fyrir heildarfjölda skráðra sjúklinga sem undirrituðu upplýst samþykki.

† Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023 þar sem 43 sjúklingar höfðu fengið Casgevy og 4 sjúklingar biðu eftir innrennsli Casgevy.

‡ Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með aðrar arfgerðir.

#### Tilfærsla og blóðfrumuskiljun

Sjúklingar gengust undir rauðkornaskipti eða fengu einfaldar blóðgjafir í að minnsta kosti 8 vikur fyrir áætlað upphaf tilfærslu og héldu áfram að fá blóðgjafir eða gangast undir rauðkornaskipti fram að upphafi beinmergseyðandi formeðhöndlunar. HbS gildum var haldið < 30% af heildar Hb á meðan heildarþéttni Hb var haldið  $\leq 11$  g/dl.

Til að örva tilfærslu stofnfrumna fyrir blóðfrumuskiljun var sjúklingum í rannsókn 121 gefið plerixafor í áætluðum skammti sem nam 0,24 mg/kg með inndælingu undir húð u.þ.b. 2 til 3 klst. fyrir hverja áætlaða blóðfrumuskiljun. Sjúklingar gengust undir blóðfrumuskiljun í allt að 3 daga í röð til að ná því magni frumna sem ætlunin var að safna fyrir framleiðslu og fyrir óbreyttu CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumurnar. Miðgildi (lágmark, hámark) og meðaltal (SD) fyrir þann fjölda tilfærslu- og blóðfrumuskiljunarlota sem þurfti til að framleiða Casgevy og til að safna CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumum voru 2 (1, 6) og 2,21 (1,30), í þeirri röð.

#### Undirbúningsmeðferð formeðhöndlun (conditioning)

Allir sjúklingar fengu fulla beinmergseyðandi formeðhöndlun með búsúlfani áður en þeir fengu Casgevy. Búsúlfan var gefið 4 daga í röð í bláæð í gegnum miðlægan æðalegg í áætluðum upphafsskammti sem nam 3,2 mg/kg/dag einu sinni á dag eða 0,8 mg/kg á 6 klst. fresti. Plasmaþéttni búsúlfans var mæld með raðsýnatöku blóðs og skammturinn stílltur til að halda útsetningunni á markbilinu. Við gjöf einu sinni á dag var fjögurra daga uppsöfnuð markútsetning búsúlfans 82 mg\*klst./l (á bilinu 74 til 90 mg\*klst./l), sem jafngildir AUC<sub>0-24klst.</sub> sem nemur 5000  $\mu\text{M}\cdot\text{mín.}$  (á bilinu: 4500 til 5500  $\mu\text{M}\cdot\text{mín.}$ ). Við gjöf á 6 klst. fresti var fjögurra daga uppsöfnuð markútsetning búsúlfans 74 mg\*klst./l (á bilinu 59 til 89 mg\*klst./l), sem jafngildir AUC<sub>0-6klst.</sub> sem nemur 1125  $\mu\text{M}\cdot\text{mín.}$  (á bilinu 900 til 1350  $\mu\text{M}\cdot\text{mín.}$ ).

Allir sjúklingar fengu fyrirbyggjandi meðferð gegn flogum með öðrum lyfjum en fenýtóini áður en formeðhöndlun með búsúlfani var hafin. Fenýtóin var ekki notað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum vegna örvunar þess á cýtókróm P-450 og aukinnar úthreinsunar búsúlfans í kjölfarið.

Fyrirbyggjandi meðferð við bláæðateppusjúkdómi í lifur/heilkenni lifrarstokkæðarteppu var veitt samkvæmt gildandi viðmiðunarreglum svæðis og stofnana

#### Gjöf Casgevy

Sjúklingum var gefið Casgevy í skammti sem var að miðgildi (lágmark, hámark) 4,0 (2,9; 14,4)  $\times 10^6$  frumur/kg með innrennsli í bláæð. Öllum sjúklingum var gefið andhistamín og hitalækkandi lyf fáður en innrennsli Casgevy var hafið.

#### Eftir gjöf Casgevy

Ekki var mælt með notkun G-CSF í 21 dag eftir innrennsli Casgevy. Þar sem Casgevy er samgena meðferð var ekki þörf á ónæmisbælandi lyfjum eftir fyrstu beinmergseyðandi formeðhöndlunina.

#### Verkunarniðurstöður – sigðkornasjúkdómur

Milligreining var gerð hjá 29 sjúklingum sem gefið var Casgevy og voru hæfir fyrir aðalgreiningu á verkun. Aðalverkunarbýðið (PES) var skilgreint sem allir sjúklingar sem höfðu fengið eftirfylgni í að

minnsta kosti 16 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Við milligreininguna höfðu 63 sjúklingar verið skráðir og 43 sjúklingar fengið Casgevy. Miðgildi (lágmark, hámark) heildarlengdar eftirfylgni var 17,5 (1,2; 46,2) mánuðir frá innrennsli Casgevy.

Verkun Casgevy var byggð á mati á sjúklingum með að minnsta kosti 16 mánaða eftirfylgni. Aðalendapunkturinn var það hlutfall sjúklinga sem ekki fékk alvarlega æðastíflukreppu (VOC) samfellt í að minnsta kosti 12 mánuði á einhverjum tímupunkti fyrstu 24 mánuðina eftir innrennsli Casgevy í rannsókn 121 (VF12, aðalendapunktur verkunar). Fyrir þennan endapunkt var alvarleg æðastíflukreppa skilgreind sem annað hvort (a) brátt verkjatilvik sem krefst heimsóknar á sjúkrahússtöð og verkjalyfjagjafar (með ópíóíðum eða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) í bláæð eða rauðkornagjafar), (b) brátt brjóstheilkenni, (c) sístaða reðurs sem varir > 2 klst. og krefst heimsóknar á sjúkrahússtöð, eða (d) binding í milta. Hlutfall sjúklinga sem þörfuðust ekki innlagnar á sjúkrahús vegna alvarlegrar æðastíflukreppu samfellt í að minnsta kosti 12 mánuði (HF12, lykilaukaendapunktur) var einnig metið. Matið á VF12 og HF12 hófst 60 dögum eftir síðustu rauðkornagjöf til stuðnings eftir ígræðslu eða meðhöndlun á SCD.

Verkunargögn eru sýnd í töflu 9 og töflu 10. Tafla 9 sýnir aðalendapunktana fyrir (1) alla sjúklinga skráða í rannsókn 121 og (2) alla sjúklinga sem fengu innrennsli með Casgevy í rannsókn 121. Tafla 10 sýnir aukaendapunkta fyrir alla sjúklinga sem fengu innrennsli með Casgevy í rannsókn 121.

**Tafla 9: Meginverkunarniðurstöður hjá sjúklingum með SCD**

Aðalendapunktur	Casgevy Skráðir sjúklingar * (N=46) †	Casgevy Sjúklingar með innrennsli * (N=29) ‡
Hlutfall sjúklinga sem ná VF12 (%)§ n (%) (95% CI)	28 (60,9%) (45,4%, 74,9%)	28 (96,6%) (82,2%, 99,9%)

\* Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023

† N táknar heildarfjölda skráðra sjúklinga sem undirrituðu upplýst samþykki og undanskilur sjúklinga sem biðu eftir að fá Casgevy á tíma milligreiningarinnar, eða sjúklinga sem höfðu fengið skammt en voru ekki enn metanlegir fyrir aðalverkunarendapunktinn.

‡ N táknar heildarfjölda sjúklinga í aðalverkunarpýðinu (PES), undirhóps heildargreiningarpýðisins (FAS). PES var skilgreint sem allir sjúklingar sem höfðu fengið innrennsli með Casgevy og hafði verið fylgt eftir í a.m.k. 16 mánuði eftir innrennsli með Casgevy. Þátttakendur með minna en 16 mánuði eftirfylgni vegna andláts, Casgevy tengdra aukaverkana, eða fengið stöðuga rauðkornagjöf í meira en 12 mánuði eftir Casgevy, voru einnig teknir með í þetta þýði

§ VF12 er skilgreint sem engin alvarleg æðastíflukreppa samfellt í að minnsta kosti 12 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Matið á VF12 var hafið 60 dögum eftir síðustu rauðkornagjöf til stuðnings eftir ígræðslu eða til að meðhöndla SCD

**Tafla 10: Aukaverkunarniðurstöður hjá sjúklingum með SCD**

Aukaendapunktur	Casgevy Sjúklingar með innrennsli * (N=29) †
Hlutfall sjúklinga sem komust hjá innlögnum á sjúkrahús vegna alvarlegrar æðastíflukreppu í að minnsta kosti 12 mánuði (HF12) (%) ‡ n (%) (95% CI)	29 (100%) (88,1%, 100,0%)
Lengd tímabils án alvarlegrar æðastíflukreppu hjá sjúklingum sem hafa náð VF12 (mánuðir) n Miðgildi (lágmark, hámark)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Hlutfall sjúklinga með HbF ≥ 20% við greiningu sem hélst í að minnsta kosti 3, 6 og 12 mánuði (%) n % (95% CI)	29 100% (88,1%; 100,0%)

Aukaendapunktur	Casgevy Sjúklingar með innrennsli * (N=29) †
Heildar Hb (mg/dl)	
í mánuði 6	
n	27
Meðaltal (SD)	12,7 (1,7)
í mánuði 24	
n	15
Meðaltal (SD)	13,1 (1,9)
Hlutfall heildar Hb sem HbF samanstendur af (%)	
í mánuði 6	
n	27
Meðaltal (SD)	43,1 (6,0)
í mánuði 24	
n	15
Meðaltal (SD)	42,2 (5,5)

\* Milligreining byggð á lokadegi gagna í apríl 2023.

† N táknar heildarfjölda sjúklinga í aðalverkunarþýðinu (PES), sem er undirhópur heildargreiningarþýðisins (FAS).

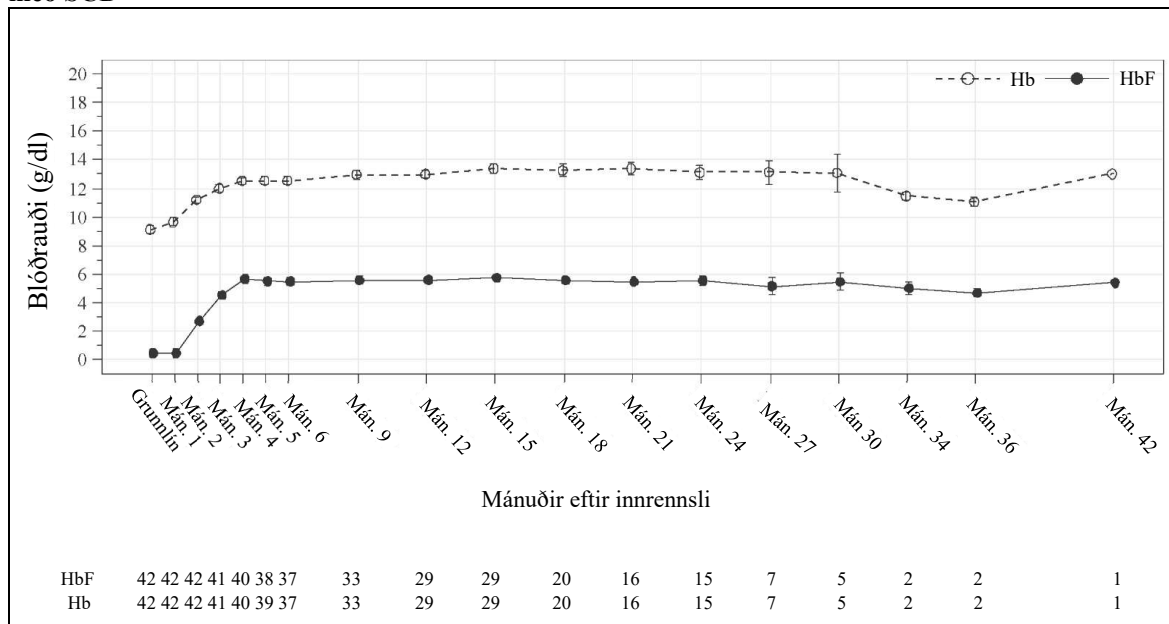
Aðalverkunarþýðið var skilgreint sem allir sjúklingar sem höfðu fengið innrennsli með Casgevy og fylgt eftir í a.m.k.

16 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Þátttakendur sem fengu minna en 16 mánaða eftirfylgni vegna andláts eða aukaverkana sem tengdust Casgevy, eða sem fengu stöðuga rauðkornagjöf í meira en 12 mánuði eftir Casgevy voru einnig teknir með í þetta þýði.

‡ HF12 er skilgreint sem: engin innlögn á sjúkrahús tengd alvarlegri æðastíflukreppu samfelt í að minnsta kosti 12 mánuði eftir innrennsli Casgevy. Matið á HF12 var hafið 60 dögum eftir síðustu rauðkornagjöf til stuðnings eftir ígræðslu eða til að meðhöndla SCD

Heildarmagn blóðrauða (g/dl) og fósturblóðrauða (g/dl) yfir tímabil hjá öllum sjúklingum sem fengu Casgevy til meðferðar á sigðkornasjúkdómi er sýnt á mynd 2.

**Mynd 2: Meðaltal heildarblóðrauða (Hb) og fósturblóðrauða (HbF) yfir tímabil hjá sjúklingum með SCD**



Meðalgildi eru teiknuð á línuna, meðalgildi +SE og meðalgildi -SE eru teiknuð sem súlur í hverri heimsókn. Fjöldi sjúklinga með gildi sem eru tiltæk í samsvarandi heimsóknum er sýndur undir myndinni.

Hækkun á meðaltali (SD) heildarblóðrauða kom fram allt frá mánuði 3 eftir innrennsli Casgevy, það hélt áfram að hækka í 12,5 (1,8) g/dl í mánuði 6 og hélst stöðugt eftir það.

Meðalhutfall (SD) Hb sem HbF samanstendur af var 43,2% (7,6%) í mánuði 6 og hélst stöðugt eftir það.

Í samræmi við hækkun HbF gilda var meðaltalshutfall (SD) rauðkorna í blóðrás sem tjá HbF (F-frumur) 70,4% (14,0%) í mánuði 3 og hélt áfram að hækka með tímanum í 93,9% (12,6%) í mánuði 6, eftir það haldast gildin stöðug sem gefur til kynna viðvarandi tjáningu HbF í öllum frumum (pan-cellular).

Greiningar á undirhópum þar sem metin voru áhrif aldurs, kyns, kynþáttar eða arfgerðar undirhópa á endapunkta tengda VOC og blóðfræðilegar breytur gáfu ekki til kynna mismun vegna þessara þátta.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Casgevy hjá einum eða fleiri undirhópum barna við ættgengu  $\beta$ -miðjarðarhafsbloðleysi og sigðkornasjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

### **5.2 Lyfjahvörf**

Casgevy er samgena lyf til frummeðferðar sem samanstendur af CD34<sup>+</sup> frumum sem hefur verið breytt *ex vivo* fyrir tilstilli CRISPR/Cas9. Vegna eðlis Casgevy eiga hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, þ.m.t. frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi, ekki við.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Casgevy er CD34<sup>+</sup> frumulyf sem hefur verið breytt með CRISPR/Cas9 tækni, því hafa hefðbundnar rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á frjósemi, æxlun og þroska ekki verið gerðar.

Eiturefnafræðilegir eiginleikar voru metnir hjá ónæmisbældum NSG-músum, geisluðum með nær banvænni geislun, sem fengu meðferð með  $3,33 \times 10^7$  af breyttum CD34<sup>+</sup> frumum/kg líkamsþyngdar. Engar vísbendingar komu fram um eiturverkanir á marklíffæri eða æxlismyndandi áhrif í rannsókninni, sem stóð í 20 vikur.

*In vitro* rannsóknir með exagamlogene autotemceli sem framleitt var úr heilbrigðum gjöfum og sjúklingum sýndu ekki fram á breytingar utan marks (off target editing).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

CryoStor CS5 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð og dextran 40)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár við  $\leq -135$  °C.

### Eftir að lyfið hefur þiðnað

20 mínútur við stofuhita (20 °C – 25 °C).

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Casgevy verður að geyma og flytja í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við  $\leq -135$  °C og verður að haldast frosið þar til sjúklingurinn er tilbúinn til meðferðar til að tryggja að lífvænar frumur séu til staðar fyrir lyfjagjöf sjúklingsins.

Ekki má frysta þiðið lyf aftur.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Casgevy er afgreitt í hettuglösnum úr hringlaga ólefin samfjöllidu í verndandi frystilausn. Hvert hettuglas inniheldur 1,5 ml til 20 ml af Casgevy.

Hettuglösunum er pakkað í pappaöskju. Hver askja getur innihaldið allt að 9 hettuglös. Ysta askjan inniheldur breytilegan fjölda hettuglása í samræmi við nauðsynlegan skammt fyrir hvern sjúkling.

Casgevy er sent frá framleiðslustaðnum til geymslu meðferðarstöðvarinnar í frystiílát. Eitt frystiílát getur innihaldið margar öskjur, sem geta innihaldið mörg hettuglös, öll ætluð einum sjúklingi.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Ekki má taka sýni úr, breyta eða geisla lyfið. Geislun gæti valdið því að lyfið verði óvirkt.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Casgevy verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

Móttaka og geymsla Casgevy

- Casgevy er sent frosið til meðferðarstöðvarinnar í gufufasa fljótandi köfnunarefnis.
- Staðfestið auðkenni sjúklings á umbúðum lyfsins og Upplýsingablaði lotu (LIS).
- Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis  $\leq -135$  °C þar til allt er tilbúið fyrir þíðingu og lyfjagjöf.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Undirbúningur fyrir innrennslið

- Samræma skal tímasetninguna fyrir þíðingu og innrennsli Casgevy. Staðfestið innrennslistímann fyrirfram og ákveðið hvenær hefja skuli þíðingu til þess að Casgevy verði tiltækt til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn, þar sem gefa þarf Casgevy innan 20 mínútna frá því að hettuglasið hefur þiðnað. Þiðið og gefið innihald eins hettuglass í einu með innrennsli.
- Fyrir þíðingu verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari sjúklingaupplýsingunum á Casgevy hettuglasinu/glösunum. Ekki má taka Casgevy hettuglösin úr frysti ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins sem er ætlað ákveðnum sjúklingi samræmast ekki viðkomandi sjúklingi.
- Skammt af Casgevy má geyma í einu eða fleiri hettuglösnum í verndandi frystilausn sem eru ætluð ákveðnum sjúklingi. Gerið grein fyrir öllum hettuglösnum og staðfestið að fyrningardagsetningin á hverju hettuglasi sé ekki liðin með því að nota meðfylgjandi Upplýsingablað lotu (LIS).



- Skoðið hettuglasið/glösin með tilliti til brota eða sprunga fyrir þíðingu. Ef hettuglasið er skemmt, má ekki gefa innihaldið.
- Safnið saman búnaði sem nota þarf til að þíða og draga lyfið upp úr hettuglasinu/glösunum. Að vatnsbaðinu undanskildu er þessi búnaður einnota. Safnið saman nægum búnaði fyrir hvert hettuglas sem á að gefa:
  - Vatnsbað
  - Sprittþurrkur
  - Millistykki fyrir hettuglas (til að draga lyfið upp án nálar)
  - 18 míkrona sía úr ryðfríu stáli
  - 30 ml luer-lock sprauta
  - Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (5 til 10 ml þarf fyrir hvert hettuglas)
  - 10 ml luer-lock sprauta fyrir natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til skolonar

#### Þíðing á Casgevy hettuglögsum

- Þegar skammturinn samanstendur af mörgum hettuglögsum á að þíða og gefa eitt hettuglas í einu. Á meðan verið er að þíða hettuglas þarf að geyma hin hettuglösin í frystigeymslu við  $\leq -135$  °C.
- Þíðið hvert hettuglas við 37 °C með því að nota vatnsbað. Tryggið að hitastig vatnsbaðsins fari ekki yfir 40 °C.
- Þíðið hvert hettuglas með því að halda um háls hettuglassins og hrista það varlega réttisælis og rangsælis. Þetta getur tekið 10 til 15 mínútur.
- Ekki má skilja hettuglasið eftir eftirlitslaust meðan á þíðingu stendur.
- Þíðingu er lokið þegar ískristallar sjást ekki lengur í hettuglasinu.
- Fjarlægið hettuglasið strax úr vatnsbaðinu þegar það hefur þíðnað.
- Þídda lyfið á að vera hálf gagnsæ frumudreifa sem er laus við aðskotaagnir.
- Gefið innrennslið innan 20 mínútna frá þíðingu.
- Ekki má frýsta þíðið lyf aftur.

#### Lyfjagjöf Casgevy

Casgevy er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Auðkenni sjúklingsins verður að samsvara auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn á Casgevy hettuglasinu/glösunum. Ekki má gefa Casgevy ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins sem er ætlað ákveðnum sjúklingi samræmast ekki viðkomandi sjúklingi.

Skammtur sjúklings getur samanstaðið af mörgum hettuglögsum. Gefa verður öll hettuglösin. Gefa skal allt magnið í hverju hettuglasi sem fylgir. Ef fleiri en eitt hettuglas fylgir, skal gefa allt innihald hvers hettuglass áður en haldið er áfram að þíða og gefa næsta hettuglas með innrennsli.

#### Millistykki fyrir hettuglas og sía fest á

- Fjarlægið flettilipann af loki hettuglassins; hreinsið skilrúmið með sprittþurrku.
- Fjarlægið lokið af oddi millistykkisins.
- Þrýstið millistykkinu ofan í skilrúm hettuglassins með þumalfingri og vísifingri beggja handa og beitið jöfnum þrýstingi þar til einn smellur heyrir.
- Togið millistykkið upp þar til það læsist.
- Festið síuna við millistykki hettuglassins.

#### Casgevy dregið úr hettuglasinu

- Festið tóma 30 ml sprautu við síuna.
- Dragið upp allt innihald hettuglassins.
- Fjarlægið sprautuna með lyfinu úr síunni og leggið til hliðar.
- Dragið 5-10 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn upp í tómu 10 ml sprautuna.
- Festið sprautuna með natríumklóríðlausninni við síuna.

- Dælið natríumklóríðlausninni inn í Casgevy hettuglasið og fjarlægið tómu sprautuna úr síunni. Fargið tómu sprautunni.
- Festið sprautuna með lyfinu við síuna.
- Dragið innihald hettuglassins upp í sprautuna, fjarlægið síðan sprautuna úr síunni.
- Fletta má merkingu með auðkenni lyfsins/sjúklingsins af Upplýsingablaði lotu (LIS) og festa á sprautuna.

#### Gjöf Casgevy í gegnum miðlægga æðalegg

- Casgevy verður að gefa innan 20 mínútna frá þíðingu lyfsins.
- Framkvæmið tveggja aðila staðfestingu og sannpröfun á auðkenni sjúklings við rúm sjúklingsins áður en innrennsli hvers hettuglass/glasa er hafið.
- Casgevy er gefið með stökum skammti í bláæð (innþælingu í bláæð).
- Heildarmagn Casgevy sem gefið er innan einnar klukkustundar má ekki fara yfir 2,6 ml/kg.
- Ekki má nota slöngusúu við gjöf Casgevy með innrennsli.
- Eftir gjöf hvers hettuglass af Casgevy á að skola innrennisslönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Endurtakið skrefin sem talin eru upp hér að framan fyrir hvert hettuglas sem eftir er.

#### Eftir gjöf Casgevy

- Fylgist með lífsmörkum á 30 mínútna fresti, allt frá innrennsli fyrsta hettuglassins af Casgevy og þar til 2 klst. eftir innrennsli síðasta hettuglassins af Casgevy.
- Fylgja skal hefðbundnum aðferðum við meðhöndlun sjúklinga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma eftir innrennissgjöf Casgevy.
- Geislið allar blóðafurðir sem gefa þarf á fyrstu 3 mánuðum eftir innrennsli Casgevy.
- Sjúklingar mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur í framtíðinni.

#### Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Ef útsetning verður fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Yfirborð vinnuflata og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Casgevy verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

#### Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Casgevy (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1787/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. febrúar 2024

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR  
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun Casgevy (exagamglogene autotemcel) í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við þar til bær yfirvöld í hverju landi um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Casgevy er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi, noti eða hafi eftirlit með gjöf Casgevy, aðgang að/fái afhenta eftirfarandi 2 fræðslupakka sem miða að því að varpa ljósi á mikilvæga greinda og hugsanlega hættu af notkun Casgevy. Þessir pakkar verða þýddir á tungumál hvers aðildarríkis til að tryggja að lækna og sjúklingar hafi skilning á fyrirhuguðum mildandi aðgerðum:

- **Fræðsluefnið fyrir lækna inniheldur**

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn;
- Samantekt á eiginleikum lyfs;
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila;
- Öryggiskort sjúklings.

- **Upplýsingapakinn fyrir sjúklinga inniheldur**

- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila;
- Öryggiskort sjúklings;
- Fylgiseðil.

- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

- Heilbrigðisstarfsmaður skal upplýsa sjúklinga sem fá meðferð með Casgevy um mikilvæga greinda hættu á seinkaðri rótun blóðflagna, mikilvæga hugsanlega hættu á bresti á rótun daufkyrninga og æxlismyndun tengdri genabreytingum, og veita upplýsingar um hvernig hægt sé að lágmarka þessa áhættu.

Þegar Casgevy er kynnt sem meðferðarúrræði og áður en ákvörðun er tekin um meðferð, skal lækni ræða áhættu og ávinning af notkun Casgevy, þar með talið eftirfarandi:

- Seinkuð rótun blóðflagna
  - Fylgjast skal með fjölda blóðflagna og meðhöndla í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Íhuga skal tafarlaust að framkvæma blóðfrumutalningu og önnur viðeigandi próf þegar klínísk einkenni sem benda til blæðingar koma fram.
  - Veita þarf sjúklingum ráðgjöf varðandi hættuna á seinkun á rótun blóðflagna, hvaða einkennum þeir þurfa að vera vakandi fyrir sem gætu bent til blæðingar og nauðsyn þess að leita læknishjálpar ef þeir finna fyrir einkennum sem benda til blæðingar.
- Brestur á rótun daufkyrninga
  - Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til heildarfjölda daufkyrninga og sýkinga og meðhöndla þá í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Ef brestur verður á rótun daufkyrninga skal gefa sjúklingum innrennsli með óbreyttum CD34<sup>+</sup> úrlausnarfrumum.
  - Veita sjúklingum ráðgjöf varðandi þá staðreynd að ef brestur yrði á rótun daufkyrninga hjá þeim eftir meðferð með Casgevy þyrftu þeir að fá innrennsli

með CD34<sup>+</sup> varafrumum, þeir myndu ekki njóta ávinnings af meðferðinni með Casgevy en yrðu samt sem áður útsettir fyrir hugsanlegri langtímaáhættu.

- Æxlismyndun tengd genabreytingum
  - Fræðileg hættu er á æxlismyndun tengdri genabreytingum. Eftir meðferð með Casgevy skal fylgjast árlega með sjúklingum (þ.m.t. með heildarblóðtalningu) í samræmi við staðlaðar viðmiðunarreglur og læknisfræðilegt mat. Ef tekin eru blóð- og beinmergssýni til greiningar á illkynjun í blóði, skulu heilbrigðisstarfsmenn taka viðbótarsýni til greiningar hjá markaðsleyfishafa til að meta tengsl æxlis við Casgevy meðferð, ef illkynjun er staðfest.
  - Veita þarf sjúklingum ráðgjöf varðandi fræðilegu hættuna á æxlismyndun tengdri genabreytingum og að leita skuli læknishjálpar ef til staðar eru þessi merki og einkenni um afbrigðilegan mergvöxt, hvítblæði eða eitilæxli.
- Heilbrigðisstarfsmaður skal afhenda sjúklingum/umönnunaraðilum viðvörunarkort sjúklings og leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila.
- Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif. Því er hvatt til þátttöku í langtímarannsókn sem byggir á skrá, þar sem metnar eru niðurstöður hvað varðar langtímaöryggi og verkun hjá sjúklingum sem fengu Casgevy til meðferðar við TDT eða SCD. Heilbrigðisstarfsmaður skal minna sjúklinga á mikilvægi þess að melda sig í 15 ára rannsóknina sem byggir á skráningu langtímaáhrifa og hvernig afla skuli frekari upplýsinga.
- **Öryggiskort sjúklings** skal innihalda eftirfarandi lykilþætti:
  - Þetta kort er ætlað til að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um að sjúklingurinn hafi fengið innrennsli með Casgevy.
  - Sjúklingurinn skal sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi öryggiskort sjúklings í öllum læknisheimsóknum.
  - Sjúklingurinn skal fara í blóðprufur samkvæmt fyrirmælum læknisins.
  - Sjúklingurinn skal leita læknis ef hann fær einkenni um lítinn fjölda blóðflagna eða hvítu blóðkorna: verulegan höfuðverk, óeðlilega marbletti, langvarandi blæðingu eða blæðingu án meiðsla (eins og blóðnasir, blæðingu frá tannholdi, blóð í þvagi, hægðum eða uppköstum, eða ef hann hóstar upp blóði), hita, kuldaþroll eða sýkingar.
  - Fræðileg hættu er á blóðkrabbameini. Sjúklingurinn skal leita læknis ef hann fær einkenni eins og þreytu, óútskýrðan hita, nætursvita, óútskýrt þyngdartap, tíðar sýkingar, mæði eða eitlastækkanir.
- **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/meðferðaraðila** skulu innihalda eftirfarandi lykilþætti:

Leiðbeiningarnar útskýra mikilvægi þess að skilja að fullu áhættu og ávinning af meðferð með Casgevy og að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif.

Því mun læknirinn ræða eftirfarandi við sjúklinginn/umönnunaraðilann áður en ákvörðun er tekin um að hefja meðferð:

- Hvernig hægt sé að greina og lágmarka mikilvæga greinda hættu á seinkaðri rótun blóðflagna og mikilvæga greinda hættu á hugsanlegum bresti á rótun daufkýrninga, þar með talið nauðsyn þess að fylgjast reglulega með blóðflögum og daufkýrningum með reglubundnum blóðprufum þar til þau hafa náð öruggu magni á ný.
- Útskýra að fræðileg hættu sé á æxlismyndun tengdri genabreytingum og nauðsyn þess að fylgjast árlega með sjúklingnum.

- Útskýra að ef brestur verður á rótun daufkyrninga eftir meðferð með Casgevy fær sjúklingur innrennsli með óbreyttum úrlausnarfrumum, sjúklingurinn mun ekki njóta ávinnings af Casgevy en verður samt sem áður útsettur fyrir hugsanlegri langtímaáhættu.
- Ráðleggja honum að leita læknis ef hann fær einkenni um lítinn fjölda blóðflagna: verulegan höfuðverk, óeðlilega marbletti, langvarandi blæðingu eða blæðingu án meiðsla (eins og blóðnasir, blæðingu frá tannholdi, blóð í þvagi, hægðum eða uppköstum, eða ef hann hóstar upp blóði).
- Ráðleggja honum að leita læknis ef hann fær einkenni um lítinn fjölda hvítra blóðkorna: hita, kuldaþroll eða sýkingar.
- Þar sem fræðileg hætta er á blóðkrabbameini skal ráðleggja honum að leita læknis ef hann fær einkenni blóðkrabbameins eins og þreytu, óútskýrðan hita, nætursvita, óútskýrt þyngdartap, tíðar sýkingar, mæði eða eitlastækkanir.
- Sjúklingurinn fær afhent öryggiskort sjúklings sem hann á að sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi í öllum læknisheimsóknum.
- Upplýsa um að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif Casgevy og mikilvægi þess að taka þátt í rannsókninni sem byggir á skrá með langtímaeftirliti í 15 ár.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að lýsa nánar langtímaverkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf (transfusion-dependent $\beta$ -thalassemia, TDT) eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm (sickle cell disease, SCD) skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn byggðri á gögnum úr skrá samkvæmt samþykktu rannsóknaráætlun.	31. desember 2043

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn 111, á 1/2/3. stigi sem gerð er til að meta öryggi og verkun staks skammts af exagamglogene autotemcel hjá þátttakendum með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf.	31. ágúst 2026
Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með alvarlegan sigðkornasjúkdóm skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn 121, á 1/2/3. stigi sem gerð er til að meta öryggi og verkun staks skammts af exagamglogene autotemcel hjá þátttakendum með alvarlegan sigðkornasjúkdóm.	31. ágúst 2026



Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með alvarlegan sigðkornasjúkdóm skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn 151, 3. stigs rannsókn sem gerð er til að meta öryggi og verkun staks skammts af exagamglogene autotemcel hjá börnum á aldrinum 2 ára til 11 ára með alvarlegan sigðkornasjúkdóm.	31. desember 2027
Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm skal markaðsleyfishafi leggja fram bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókn 161, á stigi 3b sem gerð er til að meta verkun og öryggi staks skammts af exagamglogene autotemcel hjá þátttakendum með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm.	31. desember 2027
Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum með alvarlegan sigðkornasjúkdóm 12 ára og eldri skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn 171, 3. stigs rannsókn sem gerð er til að meta öryggi og verkun staks skammts af exagamglogene autotemcel hjá þátttakendum með alvarlegan sigðkornasjúkdóm, af arfgerð $\beta^S/\beta^C$ .	30. júní 2032
Til að staðfesta verkun og öryggi exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókn byggðri á gögnum úr skrá samkvæmt samþyktri rannsóknaráætlun.	Bráðabirgðaskýrsla: 31. desember 2027  Framvinduskýrslur: við árlega endurnýjun
Til að staðfesta öryggi og verkun exagamglogene autotemcel hjá sjúklingum 12 ára og eldri með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm skal markaðsleyfishafi leggja fram bráðabirgðaniðurstöður úr rannsókn 131, opinni, langtímaeftirfylgnirannsókn sem gerð er til að meta öryggi og verkun exagamglogene autotemcel í 15 ár hjá þátttakendum með $\beta$ -miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða alvarlegan sigðkornasjúkdóm, sem fengu meðferð með exagamglogene autotemcel í fyrri klínískum rannsóknum.	Bráðabirgðaskýrslur: 31. ágúst 2026 og 31. ágúst 2029

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## A. ÁLETRANIR

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Casgevý 4 –  $13 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa  
exagamlogene autotemcel (CD34<sup>+</sup> frumur)

### 2. VIRK(T) EFNI

Samgena CD34<sup>+</sup> frumur úr mönnum sem hefur verið breytt á eflisvæði *BCL11A* gensins sem er sértækt fyrir rauðkorn.  
Hvert hettuglas inniheldur  $4 - 13 \times 10^6$  frumur/ml.  
Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

### 3. HJÁLPAREFNI

CryoStor CS5 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð og dextran 40). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

1,5 til 20 ml í hverju hettuglasi

Sjá Upplýsingablað lotu fyrir fjölda hettuglása og CD34<sup>+</sup> frumna í hverju hettuglasi fyrir þennan sjúkling.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu til notkunar í bláæð.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið hettuglós í öskju við  $\leq -135$  °C þar til allt er tilbúið til þíðingar og lyfjagjafar. Má ekki frysta á ný.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1787/001

**13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Auðkennisnúmer sjúklings:  
Eiginnafrn:  
Kenninafrn:  
Fæðingardagur sjúklings:  
Auðkennisnr. COI:  
Lot  
DIN 1:  
DIN 2:  
DIN 3:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á ekki við.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Casgevý 4 –  $13 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifa exagamlogene autotemcel (CD34<sup>+</sup> frumur)  
Eingöngu til notkunar í bláæð.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Auðkennisnúmer sjúklings:  
Eiginnafrn:  
Kenninafn:  
Fæðingardagur sjúklings:  
Auðkennisnr. COI:  
Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1,5 til 20 ml í hverju hettuglasi  
Sjá Upplýsingablað lotu fyrir fjölda hettuglása og CD34<sup>+</sup> frumna í hverju hettuglasi fyrir þennan sjúkling.

**6. ANNAD**

Eingöngu til samgena notkunar.

**UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐI LOTU (LIS) SEM FYLGIR MEÐ HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING**

**1. HEITI LYFS**

Casgevý 4 –  $13 \times 10^6$  frumur/ml innrennslislyf, ördreifna exagamlogene autotemcel (CD34<sup>+</sup> frumur)

**2. VIRK(T) EFNI**

Samgena CD34<sup>+</sup> frumur úr mönnum sem hefur verið breytt á eflisvæði *BCL11A* gensins sem er sértækt fyrir rauðkorn.

Hvert hettuglas inniheldur  $4 - 13 \times 10^6$  frumur/ml.

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

**3. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU OG SKAMMTAR LYFSINS**

Upplýsingar um afhenta(r) lotu(r):

Lotunúmer	COI	SEC	DIN (Skráð öll söfn)	Fjöldi hettuglasa	Heildarrúm mál (ml)	Styrkur ( $\times 10^6$ frumur/ml)	Samtals CD34 <sup>+</sup> frumur ( $\times 10^6$ )

	Fjöldi hettuglasa fyrir skammt	Skammtur ( $\times 10^6$ CD34 <sup>+</sup> frumur/kg)
Samtals		

Sprautumiði/-miðar sem fylgja þessum pakka: **[Einn sprautumiði prentaður fyrir hvert hettuglas.]**

Auðkennisnúmer sjúklings:  
Eiginnafrn:  
Kenninafrn:  
Fæðingardagur sjúklings:  
Auðkennisnr. COI:  
Lot

**4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu til notkunar í bláæð.



**5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Geyma skal skjalið og hafa það aðgengilegt þegar gjöf Casgevy er undirbúin. Eingöngu til samgena notkunar.

**6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið hettuglós í öskju við  $\leq -135$  °C þar til allt er tilbúið til þíðingar og lyfjagjafar. Þegar skammturinn samanstendur af mörgum hettuglösum skal þíða og gefa eitt hettuglas í einu. Þegar það hefur þíðnað má ekki frysta það aftur.

**7. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRSTAKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU**

EXP

**8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

**9. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

SEC:

Auðkennisnúmer sjúklings:

Fornafn:

Eftirnafn:

Fæðingardagur sjúklings:

Auðkennisnr. COI:

DIN:

**10. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**11. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1787/001

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

### Casgevy 4 – $13 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa exagamglógene autotemcel (CD34<sup>+</sup> frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Casgevy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Casgevy
3. Hvernig nota á Casgevy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Casgevy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Casgevy og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Casgevy

Casgevy er lyf til genameðferðar sem inniheldur virka efnið exagamglógen autotemcel.

Casgevy er sérstaklega gert fyrir þig með því að nota þínar eigin blóðstofnfrumur. Blóðstofnfrumur geta breyst í aðrar blóðfrumur, þar á meðal rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur. Þessar frumur eru teknar úr blóðinu þínu, þeim er erfðabreytt og þær eru síðan gefnar þér aftur með ígræðslu á sjúkrahúsi.

#### Við hverju Casgevy er notað

Casgevy er notað til meðferðar hjá:

- **Einstaklingum á aldrinum 12 ára og eldri með ættgengt beta-miðjarðarhafsblóðleysi** sem þurfa að fá reglulegar blóðgjafir (ættgengt miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf, TDT). Einstaklingar með ættgengt miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf framleiða ekki nægilegt magn af blóðrauða, próteini í blóðinu sem flytur súrefni um líkamann, vegna genagalla. Þetta veldur blóðleysi og þeir þurfa að fá reglulegar blóðgjafir.
- **Einstaklingum á aldrinum 12 ára og eldri með sigðkornasjúkdóm (SCD)** sem fá tíðar sársaukafullar krepur (sem kallast æðastíflukreppur eða VOC). Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm hefur blóðrauðinn aðra lögun en hjá öðrum einstaklingum (sigðkornablóðrauði eða HbS) vegna genagalla. Sigðkornablóðrauði leiðir til óeðlilegra sigðlaga rauðra blóðkorna sem festast saman og geta ekki ferðast á auðveldan hátt í gegnum æðar. Þetta getur orsakað stíflu í æðum sem veldur æðastíflukreppu.

#### Hvernig Casgevy virkar

Casgevy virkar með því að auka framleiðslu á sérstakri tegund blóðrauða sem kallast blóðrauði F (*fósturblóðrauði* eða HbF). Mikið magn af fósturblóðrauða eykur framleiðslu og virkni rauðra blóðkorna. Þetta getur orðið til þess að einstaklingar með miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf þurfi ekki á blóðgjöf að halda og einstaklingar með sigðkornasjúkdóm fái ekki æðastíflukreppu.

## 2. Áður en byrjað er að nota Casgevy

### Ekki má nota Casgevy:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir exagamglogene autotemcel eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni í lyfjunum sem þú færð til að undirbúa þig fyrir meðferð með Casgevy (sjá kafla 3).

**Láttu lækinn strax vita** ef annað hvort af þessu á við um þig eða ef þú ert ekki viss. Þú munt ekki fá meðferðina ef þú ert með ofnæmi fyrir einhverju þessara lyfja.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Casgevy er notað.

#### Fyrir meðferð með Casgevy:

- Þú munt fá **tvær aðrar tegundir lyfja** áður en þér er gefið Casgevy. Sjá frekari leiðbeiningar um þessi lyf í kafla 3.
  - **Tilfærslulyf** til að flytja blóðstofnfrumurnar úr beinmergnum inn í blóðrásina svo að hægt sé að safna þeim til framleiðslu á Casgevy. Þetta skref mun taka 2-6 daga.
  - **Formeðhöndlunarylf** er gefið rétt áður en þér er gefið Casgevy. Þetta skapar rými í beinmergnum til þess að nýjar blóðfrumur geti vaxið eftir meðferð með Casgevy.
- Læknirinn mun ræða **hugsanleg áhrif formeðhöndlunaryfsins á frjósemi**. Sjá hér á eftir undir „Frjósemi karla og kvenna“.
- Hjá einstaklingum með sigðkornasjúkdóm getur verið erfiðara að flytja blóðstofnfrumurnar úr beinmergnum og þar af leiðandi að safna þeim samanborið við einstaklinga með ættgengt miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf. Því gæti verið þörf á fleiri tilfærslum og söfnunum hjá einstaklingum með sigðkornasjúkdóm heldur en hjá einstaklingum með ættgengt miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf.

#### Eftir meðferð með Casgevy:

- Þú munt hafa færri blóðkorn í nokkurn tíma, þar til Casgevy festir sig í beinmergnum. Þetta felur í sér
  - Lítið magn af blóðflögum (frumum sem venjulega hjálpa blóðinu að storkna). Lítið magn af blóðflögum getur valdið blæðingum.  
**Láttu lækinn strax vita** ef þú ert með einhver þessara einkenna um lítið magn af blóðflögum: verulegan höfuðverk, óeðlilega marbletti, langvarandi blæðingu eða blæðingu án meiðsla eins og blóðnasir, blæðingu frá tannholdi, blóð í þvagi, hægðum eða uppköstum, eða ef þú hóstar upp blóði.
  - Lítið magn af daufkyrningum (tegund hvítra blóðkorna sem venjulega koma í veg fyrir sýkingar). Lítið magn af daufkyrningum getur aukið líkurnar á sýkingum.  
**Láttu lækinn strax vita** ef þú ert með einhver þessara einkenna um lítið magn hvítra blóðkorna: hita, kuldahroll eða önnur einkenni um sýkingar eins og hálsbólgu, hósta eða mæði, sársauka eða sviða við þvagli eða tíð þvagli, eða niðurgang.
- Læknirinn mun fylgjast með magni blóðkorna og veita þér meðferð eftir þörfum. Læknirinn mun láta þig vita þegar blóðflögurnar og daufkyrningarnir hafa náð öruggu magni á ný.
- Læknirinn mun fylgjast með magni blóðkorna og almennri heilsu þinni til að hjálpa rannsóknaraðilum við að skilja langtímaáhrif Casgevy.
- Hjá sumum sjúklingum eru blóðrauðagildi lægri en venjulega er vænst fyrir aldur þeirra og kyn.
- Eftir meðferð með Casgevy er fræðileg hættu á blóðkrabbameinum (afbrigðilegur mergvöxtur, hvítblæði eða eitilæxli) þó að það hafi ekki sést í rannsóknum með Casgevy. Læknirinn mun fylgjast með merkjum um blóðkrabba hjá þér a.m.k. einu sinni á ári í 15 ár.

- Innihaldsefni Casgevy sem kallast dímetýlsúlfoxíð (DMSO), dextran 40 og Cas9 geta valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna um ofnæmisviðbrögð, bæði meðan á meðferð með Casgevy stendur og að henni lokinni. Sjá einnig kafla 2 „Casgevy inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)“.
- Casgevy er prófað með tilliti til smitandi örvera, en lítil hættu er þó á smiti. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast með þér með tilliti til einkenna um sýkingu og veita meðferð ef þörf krefur.
- Eftir meðferð með Casgevy **máttu ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.**
- Casgevy er búið til úr þínum eigin frumum og er eingöngu gefið þér. Varðveita þarf upplýsingar um lyf sem byggja á frumum í 30 ár á sjúkrahúsinu þar sem þú færð meðferðina. Upplýsingarnar sem varðveittar eru munu innihalda nafn þitt, nafn lyfsins og lotunúmer Casgevy sem þér var gefið.

#### Ef ekki er hægt að ljúka meðferð með Casgevy eða hún mistekst

Ef ekki er hægt að gefa Casgevy að lokinni gjöf formeðhöndlunarlyfsins, eða ef breyttu blóðstofnfrumurnar ná ekki að festast í líkamanum, gæti læknirinn ákveðið að gefa þér inndælingu í bláæð sem inniheldur úrlausnarfrumurnar (þínar eigin upprunalegu og ómeðhöndluðu blóðstofnfrumur) sem er safnað og þær geymdar áður en meðferðin hefst (sjá kafla 3). Ef þú færð úrlausnarfrumur, muntu ekki njóta neins ávinnings af meðferðinni og þarft eftir sem áður að fá meðferð við ættgengu miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf eða sigðkornasjúkdómi.

#### **Börn yngri en 12 ára**

Casgevy er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára. Öryggi og verkun Casgevy hjá þessum aldurshópi er enn ekki þekkt.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Casgevy**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

**Þú mátt ekki taka lyf sem fjarlægja járn úr líkamanum** (klóbindingarlyf eins og dexteroxamín, deferiprón og/eða deferasírox) í að minnsta kosti 7 daga áður en þú færð formeðhöndlunarlyfið. Læknirinn mun láta þig vita hvort og hvenær þú getir byrjað að taka þessi lyf eftir meðferð með Casgevy.

**Þú mátt ekki taka önnur lyf við sigðkornasjúkdómi** (eins og hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíð, crizanlizumab eða voxelotor) í að minnsta kosti 8 vikur áður en þú færð tilfærslu- eða formeðhöndlunarlyfin. Læknirinn mun þig láta vita hvort og hvenær þú ættir að byrja að taka þessi lyf eftir meðferð með Casgevy.

**Bólefni sem kölluð eru „lifandi bólefni“** mega ekki vera gefin í 6 vikur fyrir formeðhöndlunarlyfið notað til að undirbúa Casgevy meðferð, né eftir meðferð meðan ónæmiskerfið (varnarkerfi líkamans) er í bataferli. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú þarft að fá einhverjar **bólusetningar**.

#### **Meðganga**

**Ekki má veita þessa meðferð á meðgöngu** vegna hugsanlegra áhrifa af formeðhöndlunarlyfinu. Áhrif Casgevy á meðgöngu eru ekki þekkt. Ráðfærðu þig við lækninn varðandi meðgöngu eftir að þú hefur fengið Casgevy.

Ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð eftir meðferð með Casgevy, **skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.**

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð, **verður þú að taka þungunarpróf** áður en þú byrjar að taka tilfærslu- eða formeðhöndlunarlyf til að tryggja að þú sért ekki þunguð.

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð eða karl sem er fær um að geta barn, **verður þú að nota örugga getnaðarvörn** frá upphafi tilfærslumeðferðar og **í að minnsta kosti 6 mánuði** eftir að þú hefur fengið Casgevy. Ráðfærðu þig við lækinn varðandi viðeigandi aðferðir til getnaðarvarnar.

### Brjóstgjöf

**Stöðva verður brjóstgjöf meðan á formeðhöndlun stendur** vegna hugsanlegra áhrifa af formeðhöndlunarlyfinu. Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Casgevy geta borist í brjóstamjól. Læknirinn mun ræða við þig um kosti brjóstgjafar fyrir barnið og hugsanlega hættu af meðferðinni.

### Frjósemi karla og kvenna

Hugsanlegt er að þú getir ekki orðið þunguð eða getið barn eftir að þú hefur fengið formeðhöndlunarlyfið. **Þú skalt ræða valkosti þína við lækinn fyrir meðferð.** Þetta getur falið í sér geymslu á æxlunarefni (til dæmis eggjum eða sæði) til að nota síðar.

### Akstur og notkun véla

Tilfærslulyfið og formeðhöndlunarlyfin sem notuð eru fyrir meðferð með Casgevy geta valdið sundli og þreytu. Ef þú finnur fyrir sundli, þreytu eða vanlíðan skaltu ekki aka, nota vélar eða taka þátt í athöfnum sem krefjast óskertrar athygli.

### Casgevy inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)

Lyfið inniheldur um það bil 5,3-70 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,3-4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Heildarfjöldi hettuglása sem innihalda skammt er mismunandi eftir hverjum sjúklingi.

Lyfið inniheldur um það bil 50 mg af DMSO í hverjum ml. Sjá kafla 2 „Varaðarorð og varúðarreglur“.

## 3. Hvernig Casgevy er búið til og gefið

Casgevy er gefið aðeins einu sinni.

Casgevy má aðeins gefa á viðurkenndri meðferðarstöð (sérhæfðu sjúkrahúsi) af læknum sem hafa reynslu af stofnfrumuígræðslu og meðhöndlun sjúklinga með blóðsjúkdóma eins og ættgengt miðjarðarhafsblóðleysi sem er háð blóðgjöf og sigðkornasjúkdóm.

**SKREF 1:** Áður en meðferð með Casgevy er hafin mun læknirinn gefa þér **tilfærslulyf**. Þetta lyf flytur blóðstofnfrumur úr beinmergnun inn í blóðrásina. Frumunum er síðan safnað saman í vél sem aðskilur mismunandi blóðkorn (þetta kallast blóðfrumuskiljun). Hugsanlegt er að allt skrefið verði framkvæmt oftast en einu sinni. Hvert söfnunarskref tekur u.þ.b. eina viku.

„**Úrlausnarfrumur**“ er einnig safnað og þær eru geymdar á sjúkrahúsinu. Þetta eru blóðstofnfrumur úr þér og þær eru geymdar ómeðhöndlaðar ef upp kemur vandamál í meðferðarferlinu. Sjá hér að framan í kafla 2, „*Ef ekki er hægt að ljúka meðferð með Casgevy eða hún mistekst*“.

**SKREF 2:** Blóðstofnfrumurnar þínar verða sendar á framleiðslustaðinn þar sem þær eru **notaðar til að búa til Casgevy**. Allt að 6 mánuðir geta liðið frá því að frumunum þínum var safnað til að framleiða og prófa Casgevy áður en það er sent aftur til læknisins.

**SKREF 3:** Skömmu áður en stofnfrumuígræðslan verður framkvæmd mun læknirinn gefa þér **formeðhöndlunarlyf** á sjúkrahúsinu. Þetta skref tekur u.þ.b. 2 til 6 daga og mun undirbúa þig fyrir meðferðina með því að fjarlægja frumur úr beinmerg, svo hægt sé að skipta þeim út fyrir breyttu frumurnar í Casgevy. Eftir að þér hefur verið gefið lyfið mun fjöldi blóðfrumnanna minnka mjög mikið (sjá kafla 4). Þú munt dvelja á sjúkrahúsinu á þessum tíma og allt þar til þú hefur fengið Casgevy innrennslið.

**SKREF 4:** Eitt eða fleiri hettuglös af Casgevy verða gefin með inndælingu í bláæð í gegnum miðlægan æðalegg. Miðlægir æðaleggir eru mjóar, sveigjanlegar leiðslur, sem lækni setur inn í stóra æð fyrir aðgang að blóðrás þinni. Hætturnar við holleggi eru sýkingar og myndun blóðtappa. Læknar og hjúkrunarfræðingar munu vakta öll vandkvæði varðandi miðlægan æðalegg hjá þér. Það gæti tekið nokkrar klukkustundir að gefa allar inndælingarnar. Eftir að þér hefur verið gefið Casgevy munt þú dvelja á sjúkrahúsi til þess að heilbrigðisteymið þitt geti fylgst náið með bata þínum. Þetta getur tekið u.þ.b. 2 mánuði, en tíminn getur þó verið mismunandi. Læknir mun ákveða hvenær þú getur farið heim.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðing varðandi hugsanlegar aukaverkanir.

Sumar aukaverkanir tengjast tilfærslulyfinu og formeðhöndlunarlyfinu. Þú skalt einnig lesa fylgiseðla þessara lyfja.

Eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir geta komið fram á fyrstu dögnum eða vikunum eftir meðferð en þær geta einnig komið fram miklu seinna.

- Verkur hægra megin í efri hluta kviðar undir rifbeinum, gulnun augna eða húðar, hröð þyngdaraukning, þroti í handleggjum, fótleggjum og kvið og öndunarerfiðleikar.  
**Þetta geta verið merki um alvarlegan lifrarsjúkdóm** sem kallast bláæðateppusjúkdómur í lifur.
- Verulegur höfuðverkur, óeðlilegir marblettir, langvarandi blæðing eða blæðing án meiðsla eins og blóðnasir, blæðing frá tannholdi, blóð í þvagi, hægðum eða uppköstum, eða ef þú hóstar upp blóði.  
**Þetta geta verið merki um blóðflagnafæð, lítið magn blóðflagna**, sem getur dregið úr getu blóðs til að storkna og getur valdið blæðingu.
- Hiti, kuldaþrollur eða sýkingar.  
**Þetta geta verið merki um daufkyrningafæð, lítið magn hvítra blóðkorna** sem kallast daufkyrningar og berjast gegn sýkingum.

**Láttu lækinn strax vita** ef þú færð einhverja af aukaverkunum sem taldar eru upp hér að framan.

#### **Aðrar aukaverkanir sem koma fyrir við notkun tilfærslulyfsins og frumusöfnun**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði
- uppköst
- höfuðverkur
- magaverkur
- vöðva- eða beinverkir

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnasjúkdómur sem einkennist af skyndilegum brjóstverk, hita, öndunarerfiðleikum og merkjum um vökvásöfnun í lungum á röntgenmynd af brjósti, sem kemur fyrir við sigðkornasjúkdóm (brátt brjóstheilkenni)
- sársaukafull sigðkornakreppa (sigðkornablóðleysi með kreppu)
- hiti
- mikið magn hvítra blóðkorna (hvítfrumnafjölgun)
- niðurgangur
- verkur í munni og koki
- dofi í munni
- liðverkur
- almennur verkur

- þreyta
- lítið magn kalsíums í blóðinu (blóðkalíumlækkun)
- lítið magn magnesíums í blóðinu (blóðmagnesíumlækkun)
- mikið magn fosfats í blóðinu (blóðfosfathækkun)

### **Aðrar aukaverkanir sem koma fyrir við notkun formeðhöndlunarlyfsins**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hiti þegar daufkyrningar (tegund hvítra blóðkorna) eru fáir (daufkyrningafæð með hita)
- lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lítið magn eítílfrumna, tegundar hvítra blóðkorna (eítílfrumnafæð)
- lítið magn hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- lítið magn kalíums í blóðinu (blóðkalíumlækkun)
- mikið magn fosfats í blóðinu (blóðfosfathækkun)
- lítið magn magnesíums í blóðinu (blóðmagnesíumlækkun)
- lítið magn fosfats í blóðinu (blóðfosfatlækkun)
- vökvasöfnun
- höfuðverkur
- hiti
- þreyta
- blóðnasir
- ógleði
- uppköst
- magaverkur
- bólga í slímhúð magans
- hægðatregða
- niðurgangur
- verkur í munni og koki
- bólga í slímhúð, eins og í tannholdi (slímhúðarbólga)
- minnkuð matarlyst
- þyngdartap
- vöðva- og beinverkir
- þurrkur í húð
- flögnun í húð
- litabreyting í húð og nöglum
- örsmáir blóðdeplar undir húðinni
- útbrot
- hármisur (skalli)
- mikið magn gallrauða í blóðinu, niðurbrotsefnis rauðra blóðkorna, sem getur valdið gulnun í húð og augum (gallrauðadreyri)
- aukið magn lifrarensíms í blóðinu (alanínamínótransferasa)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- einkenni sem líkjast lungnabólgu eins og hiti, kuldahrollur, hósti og vandamál með öndun, sem koma fyrir án einkenna um sýkingu í lungum (sjálfvakið lungnabólguheilkenni)
- vangeta lungna til að bæta súrefni í blóðið (öndunarbilun)
- öndunarerfiðleikar
- sýking í blóðinu (sýklasótt)
- sýking í blóðinu af völdum bakteríunnar Klebsiella (Klebsiella sýklasótt)
- sýking í lungum (lungnabólga)
- sýking í munni af völdum sveppa (hvítsveppasýking í munni)
- sýking í háirsekkjum (hárslíðursbólga)
- aukin hjartsláttartíðni (hraðtaktur)
- aukið magn lifrarensíma í blóðinu (aspartatamínótransferasa, gamma-glútamýltransferasa)



- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- lítið magn súrefnis í blóðinu (súrefnisskortur)
- stækkuð lifur
- stækkað milta
- taugaskemmdir í handleggjum og/eða fótleggjum sem valda verkjum eða dofa, sviða og náladofa (úttaugakvilli)
- taugavandamál sem valda verkjum eða dofa, sviða og náladofa (útlægur skyntaugakvilli)
- taugaverkur
- vandamál með bragðskyn
- þokusýn
- augnþurrkur
- hitakóf
- hósti
- meltingartruflun
- sjúkdómur þar sem magasýra flæðir úr maganum og upp í vélindað (vélindabakflæðissjúkdómur)
- blæðing í tannholdi (tannholdsblæðing)
- hálssærindi
- kyngingarerfiðleikar
- bólga í ristli sem veldur verkjum og niðurgangi (ristilbólga)
- bólga í vélinda (vélindabólga)
- blóð í uppköstum
- endaþarmsblæðing
- bólga í maga og meltingarvegi
- munnsár
- almennur verkur
- sársauki við þvaglát
- blóð í þvagi
- tíðablæðingar falla niður
- blæðingar á milli tíða
- óreglulegar tíðir
- verkur í sköpum og leggöngum
- ótímabær tíðahvörf
- þyngdaraukning
- mar
- kláði
- roði í húð
- skurðir eða rispur á húð
- lítið magn allra tegunda blóðfrumna (blóðfrumnafæð)
- lítið magn netfrumna, tegundar óþroskaðra rauðra blóðkorna (netfrumnafæð)
- blæðing á svæði heilans sem hefur að gera með jafnvægi og samhæfingu (hnykilblæðing)
- óeðlileg uppsöfnun vökva sem umlykur heila og mænu (*vatnshöfuð*)
- lítið magn albúmíns, próteins í blóðinu (blóðalbúmínlækkun)
- lítið magn kalsíums í blóðinu (blóðkalsíumlækkun)
- liðverkur
- blóðið þarf lengri tíma til að storkna
- aukið magn efnis sem gefur vísbendingu um bólgu (C-viðbragðsprótein)
- ígræddu frumurnar þurfa lengri tíma til að byrja að vaxa og framleiða eðlilegar blóðfrumur (seinkuð rótun)

## **Aðrar aukaverkanir sem koma fyrir með Casgevy**

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sjúkdómur í ónæmiskerfinu (eítill- og trafrumner með rauðkornaáti) þar sem tegundir hvíttra blóðkorna (trafrumur og eítillfrumur) safnast upp í líffærum og valda óhóflegri bólgu og eyðileggingu vefja. Einkenni geta m.a. verið hiti sem ekki er vegna sýkingar og svarar ekki sýklalyfjum, stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, öndunarerfiðleikar, marblettir sem koma auðveldlega, lágur blóðþrýstingur, afbrigðileiki í nýrum og hjartavandamál
- öndunarerfiðleikar sem gætu valdið því að þú þurfir súrefni til að hjálpa þér við að anda, stundum með verkjum í brjósti, hita, kuldahrolli eða hósta (brátt andnauðarheilkenni)
- einkenni sem líkjast lungnabólgu eins og hiti, kuldahrollur, hósti og vandamál með öndun, sem koma fyrir án einkenna um sýkingu í lungum (sjálfvakið lungnabólguheilkenni)
- aukin hjartsláttartíðni (hraðtaktur)
- lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lítið magn hvíttra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- lítið magn kalsíums í blóðinu (blóðkalsíumlækkun)
- höfuðverkur
- tilfinningar eins og dofi, náladofi eða stingir (tilfinningarglöp)
- blóðnasir
- útbrot
- örsmáir blóðdeplar undir húðinni
- hiti
- kuldahrollur
- ígræddu frumurnar þurfa lengri tíma til að byrja að vaxa og framleiða eðlilegar blóðfrumur (seinkuð rótun)
- tilvik eins og kuldahrollur og aukin hjartsláttartíðni þegar þér er gefið Casgevy (innrennslistengd viðbrögð)

**Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita** ef þú færð einhverja af þessum aukaverkunum. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita** ef einhverjar af þessum aukaverkunum versna.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Casgevy**

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum og hjúkrunarfræðingum.

Þar sem lyfið verður gefið af hæfum lækni eða hjúkrunarfræðingi, eru þeir ábyrgir fyrir réttri geymslu lyfsins fyrir og meðan á notkun þess stendur, sem og réttri förgun þess.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverju hettuglasi.

Geymið frosið, við eða undir -135 °C í allt að tvö ár. Geymið hettuglasið/glösin í öskjunni fram að þíðingu. Þíðið eitt hettuglas í einu. Má ekki þíða fyrir en allt er til reiðu fyrir innrennsli. Má ekki frysta á ný eftir þíðingu. Eftir að lyfið hefur þíðnað á að geyma það við stofuhita (20 °C til 25 °C) og gefa það með inndælingu innan 20 mínútna.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Casgevy inniheldur

- Virka innihaldsefnið er exagamglogene autotemcel. Hver ml af Casgevy inniheldur  $4-13 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> frumur (blóðstofnfrumur).
- Önnur innihaldsefni eru lausn sem notuð er til að varðveita frosnar frumur, sem inniheldur natríum, dímetýlsúlfoxíð (DMSO) og dextran 40. Sjá kafla 2 „Áður en byrjað er að nota Casgevy“.

### Lýsing á útliti Casgevy og pakkningastærðir

Casgevy er hálf gagnsætt innrennslislyf, ördreif. Casgevy fæst í hettuglögum sem innihalda 1,5 ml til 20 ml. Einu eða fleiri hettuglögum er pakkað í öskju. Ein askja getur innihaldið allt að 9 hettuglög. Fjöldi hettuglása er sértækur fyrir skammt hvers sjúklings. Skammturinn gæti samanstaðið af mörgum hettuglögum og öskjum.

Nafn þitt og fæðingardagur, sem og kóðaðar upplýsingar sem auðkenna þig sem fyrirhugaðan viðtakanda, eru prentaðar á hverja öskju og hettuglas.

### Markaðsleyfishafi og framleiðendur

#### Markaðsleyfishafi:

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

#### Framleiðendur:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:  
+353 (0) 1 761 7299

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Italia**

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

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

---

## Einungis ætlað heilbrigðisstarfsmönnum

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

**Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið**

Casgevy er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Ekki má taka sýni úr, breyta eða geisla lyfið. Geislun gæti valdið því að lyfið verði óvirkt.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Casgevy verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfatnaði og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

### Móttaka og geymsla Casgevy

- Casgevy er sent á meðferðarstöðina í frystiláti.
- Staðfestið auðkenni sjúklings á umbúðum lyfsins og Upplýsingablaði lotu (LIS).
- Geymið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis  $\leq -135\text{ °C}$  þar til allt er tilbúið fyrir þíðingu og gjöf.

### Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Samræma skal tímasetninguna fyrir þíðingu og innrennsli Casgevy. Staðfestið innrennslistímamann fyrirfram og ákveðið hvenær hefja skuli þíðingu til þess að Casgevy verði tiltækt til innrennsli þegar sjúklingurinn er tilbúinn, þar sem gefa þarf Casgevy innan 20 mínútna frá því að hettuglasið hefur þíðnað. Þíðið og gefið eitt hettuglas í einu með innrennsli.
- Fyrir þíðingu verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari sjúklingaupplýsingunum á Casgevy hettuglasinu/glösunum. Ekki má þíða Casgevy hettuglösin ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins sem er ætlað ákveðnum sjúklingi samræmast ekki viðkomandi sjúklingi.
- Skammt af Casgevy má geyma í einu eða fleiri hettuglösum í verndandi frystilausn sem eru ætluð ákveðnum sjúklingi. Gerið grein fyrir öllum hettuglösum og staðfestið að fyrningardagsetningin á hverju hettuglasi sé ekki liðin með því að nota meðfylgjandi Upplýsingablað lotu (LIS).
- Safnið saman búnaði sem nota þarf til þess að þíða og draga lyfið upp úr hettuglasinu/glösunum. Að vatnsbaðinu undanskildu er þessi búnaður einnota. Safnið saman nægum búnaði fyrir hvert hettuglas sem á að gefa:
  - Vatnsbað
  - Sprittþurrkur
  - Millistykki fyrir hettuglas (til að draga lyfið upp án nálar)
  - 18 míkrona sía úr ryðfríu stáli
  - 30 ml luer-lock sprauta
  - Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn (5 til 10 ml þarf fyrir hvert hettuglas)
  - 10 ml luer-lock sprauta fyrir natríumklóríð skollausn

### Þíðing Casgevy hettuglasa

- Þegar skammturinn samanstendur af mörgum hettuglösum skal þíða og gefa eitt hettuglas í einu. Á meðan verið er að þíða hettuglas þarf að geyma hin hettuglösin í frystigeymslu/við  $\leq -135\text{ °C}$ .
- Þíðið hvert hettuglas við  $37\text{ °C}$  með því að nota vatnsbað. Tryggið að hitastig vatnsbaðsins fari ekki yfir  $40\text{ °C}$ .
- Þíðið hvert hettuglas með því að halda um háls hettuglassins og hrista það varlega réttisælis og rangsælis. Þetta getur tekið 10 til 15 mínútur. Ekki má skilja hettuglasið eftir eftirlitslaust meðan á þíðingu stendur.

- Þíðingu er lokið þegar ískristallar sjást ekki lengur í hettuglasinu.
- Fjarlægið hettuglasið strax úr vatnsbaðinu þegar það hefur þiðnað.
- Þídda lyfið á að vera hálf gagnsæ frumdreifa sem er laus við aðskotaagnir.
- Gefið innrennslið innan 20 mínútna frá þíðingu.
- Ekki má frysta þíðið lyf aftur.

## Lyfjagjöf Casgevy

**Casgevy er eingöngu ætlað til samgena notkunar.** Auðkenni sjúklingsins verður að samsvara auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn á Casgevy hettuglasinu/glösunum. Ekki má gefa Casgevy ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins sem er ætlað ákveðnum sjúklingi samræmast ekki viðkomandi sjúklingi.

**Skammtur sjúklings getur samanstaðið af mörgum hettuglössum.** Gefa verður öll hettuglösin. Gefa skal allt magnið í hverju hettuglasi sem fylgir. Ef fleiri en eitt hettuglas fylgir, **skal gefa allt innihald hvers hettuglass áður en haldið er áfram að þíða og gefa næsta hettuglas með innrennsli.**

### 1. Festing á millistykki fyrir hettuglas og síu

- Fjarlægið flettiflipann af loki hettuglassins; hreinsið skilrúmið með sprittþurrku.
- Fjarlægið lokið af oddi millistykkisins.
- Þrýstið millistykkinu ofan í skilrúm hettuglassins með þumalfingri og vísifingri beggja handa og beitið jöfnum þrýstingi þar til einn smellur heyrir.
- Togið millistykkið upp þar til það læsist.
- Festið síuna við millistykki hettuglassins.

### 2. Casgevy dregið úr hettuglasinu

- Festið tóma 30 ml sprautu við síuna.
- Dragið upp allt innihald hettuglassins.
- Fjarlægið sprautuna með lyfinu úr síunni og leggið til hliðar.
- Dragið 5-10 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn upp í tómu 10 ml sprautuna.
- Festið sprautuna með natríumklóríðlausninni við síuna.
- Dælið natríumklóríðlausninni inn og fjarlægið tómu sprautuna úr síunni. Fargið tómu sprautunni.
- Festið sprautuna með lyfinu við síuna.
- Dragið innihald hettuglassins upp í sprautuna, fjarlægið síðan sprautuna úr síunni.
- Fletta má merkingu með auðkenni lyfsins/sjúklingsins af Upplýsingablaði lotu (LIS) og festa á sprautuna.

### 3. Gjöf Casgevy í gegnum miðlægan æðalegg

- Casgevy verður að gefa innan 20 mínútna frá þíðingu lyfsins.
- Framkvæmið tveggja aðila staðfestingu og sannprófun á auðkenni sjúklings við rúm sjúklingsins áður en innrennsli hvers hettuglass/glasa er hafið.
- Casgevy er gefið með stökum skammti í bláæð.
- Heildarmagn Casgevy sem gefið er innan einnar klukkustundar má ekki fara yfir 2,6 ml/kg.
- Ekki má nota slöngusíu við gjöf Casgevy með innrennsli.
- Eftir gjöf hvers hettuglass af Casgevy á að skola innrennisslönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Endurtakið skrefin sem talin eru upp hér að framan fyrir hvert hettuglas sem eftir er.

### **Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi**

Ef útsetning verður fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Yfirborð vinnuflata og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Casgevy verður að hreinsa með viðeigandi sóttgreinsiefni.

### **Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins**

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Casgevy (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.