VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 - 13 × 10^6 celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Casgevy (eksagamglogenautotemcel) er en genmodifisert autolog $CD34^+$-celleanriket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) redigert *ex vivo* med en CRISPR/Cas9 i den erytroidspesifikke enhancer-regionen av *BCL11A*-genet.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert pasientspesifikt hetteglass med Casgevy inneholder eksagamglogenautotemcel ved en partiavhengig konsentrasjon av genmodifisert autolog $CD34^+$-celleanriket populasjon. Legemidlet er pakket i ett eller flere hetteglass som til sammen inneholder en infusjonsvæske, dispersjon 4–13 × 10^6 celler/ml levedyktig $CD34^+$-celleanriket populasjon suspendert i en kryokonserveringsløsning.

Hvert hetteglass inneholder 1,5 til 20 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Den kvantitative informasjonen om legemiddel, herunder antall hetteglass (se pkt. 6) som skal administreres, er angitt i partiinformasjonsarket (LIS) plassert inne i lokket på frysebeholderen som brukes til transport.

<u>Hjelpestoff(er) med kjent effekt</u>

Dette legemidlet inneholder 50 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml.

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En halvtransparent infusjonsvæske, celledispersjon, uten fremmedpartikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Betatalassemi

Casgevy er indisert for behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig.

Sigdcellesykdom

Casgevy er indisert for behandling av alvorlig sigdcellesykdom (SCD) hos pasienter fra 12 år og oppover med tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC) som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC), men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Casgevy skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i HSC-transplantasjon og behandling av pasienter med betahemoglobinopatier og kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

Før oppstart av mobilisering, aferese og myeloablativ kondisjonering må du bekrefte at hematopoietisk stamcelletransplantasjon er egnet for pasienten.

Dosering

Casgevy er beregnet på autolog bruk (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av en enkelt dose som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon med levedyktige $CD34^+$-celler i ett eller flere hetteglass.

Den minste anbefalte dosen Casgevy er 3×10^6 $CD34^+$-celler/kg kroppsvekt.

Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende partiinformasjonsarket (LIS).

Mobilisering og aferese

Pasientene må gjennomgå $CD34^+$ HSPC-mobilisering etterfulgt av aferese for å isolere $CD34^+$-celler som blir brukt til legemiddelfremstilling.

$CD34^+$-cellehøstingen til legemiddelfremstilling skal maksimeres i hver mobiliserings- og aferesesyklus. Cellehøsting til legemiddelfremstilling skal foretas to etterfølgende dager per syklus, hvis det er klinisk tolerert. Et totalt høstingsmål på minst 20×10^6 $CD34^+$ -celler/kg er anbefalt til legemiddelfremstilling. Høstede celler skal sendes til legemiddelfremstilling selv om totalt høstingsmål ikke er oppnådd. I tillegg kreves høsting av minst 2×10^6 $CD34^+$ -celler/kg til en reservesamling av umodifiserte celler til nødbehandling. En tredje cellehøstingsdag kan, ved behov, brukes til å opparbeide reservesamlingen av nødbehandlingsceller.

Dersom laveste dose av Casgevy ikke oppnås etter første legemiddelfremstilling, kan pasienten gjennomgå én eller flere tilleggssykluser med mobilisering og aferese, med minst 14 dagers mellomrom, for å høste flere celler for ytterligere fremstilling.

Reservehøstingen av $\geq 2 \times 10^6$ $CD34^+$-celler/kg med umodifiserte nødbehandlingsceller må høstes fra pasienten og være kryokonservert før myeloablativ kondisjonering og infusjon med Casgevy.

De umodifiserte cellene kan være nødvendig ved nødbehandling dersom følgende foreligger: kompromittering av Casgevy etter oppstart av myeloablativ kondisjonering, og før infusjon av Casgevy, nøytrofil engraftmentsvikt eller tap av engraftment etter infusjon av Casgevy.

Se pkt. 5.1 for en beskrivelse av mobiliseringsregimet som brukes i den kliniske studien. Se preparatomtalen for mobiliseringslegemidler før behandling med Casgevy.

Betatalassemi
Før afereseprosedyren er det anbefalt at pasienter mottar erytrocyttransfusjon(er) for å opprettholde en konsentrasjon av totalt hemoglobin (Hb) ved ≥ 11 g/dl.

Sigdcellesykdom
Før aferese anbefales det at pasientene mottar erytrocyttutskiftnings- eller enkel/enkle transfusjon(er) for å opprettholde nivået av hemoglobin S (HbS) ved < 30 % av totalt Hb, mens konsentrasjonen av totalt Hb opprettholdes ved ≤ 11 g/dl.

Sykdomsmodifiserende behandlinger (f.eks. hydroksyurea/hydroksykarbamid, kriazanlizumab, vokselotor) skal seponeres 8 uker før planlagt oppstart av mobilisering og kondisjonering.

Granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) skal ikke administreres for mobilisering hos pasienter med sigdcellesykdom.

Forbehandling (kondisjonering)

Full myeloablativ kondisjonering skal administreres før infusjon av Casgevy. Kondisjonering skal ikke startes før det fullstendige settet med hetteglass som utgjør full Casgevy-dose er mottatt ved det autoriserte behandlingssenteret, og tilgjengelighet av en reservedose med umodifiserte $CD34^+$-celler er bekreftet. Se pkt. 5.1 for en beskrivelse av kondisjoneringsregimet som brukes i den kliniske studien. Se preparatomtalen for myeloablative kondisjoneringslegemidler før behandlingen.

Betatalassemi
Det anbefales at pasientene opprettholder en konsentrasjon av totalt Hb ≥ 11 g/dl i 60 dager før myeloablativ kondisjonering.

Sigdcellesykdom
Det anbefales at pasientene får erytrocyttutskiftings- eller enkel/enkle transfusjon(er) i minst 8 uker før oppstart av myeloablativ kondisjonering for å opprettholde HbS-nivåene ved < 30 % av totalt Hb mens konsentrasjonen av totalt Hb opprettholdes ved ≤ 11 g/dl. Ved oppstart av erytrocyttutskiftings- eller enkle transfusjoner må sykdomsmodifiserende behandlinger (f.eks. hydroksyurea/hydroksykarbamid, krizanlizumab, vokselotor) seponeres.

Jernchelatering skal avsluttes minst 7 dager før myeloablativ kondisjonering.

Profylakse mot krampeanfall bør også vurderes. Se preparatomtalen for det anvendte myeloablative kondisjoneringslegemidlet for informasjon om legemiddelinteraksjoner.

Profylakse mot venookklusiv leversykdom (VOD)/hepatisk sinusoidalt obstruksjonssyndrom bør vurderes i samsvar med institusjonens retningslinjer.

Før oppstart av det myeloablative kondisjoneringsregimet må du bekrefte tilgjengeligheten av det fullstendige settet med hetteglass som utgjør Casgevy-dosen og umodifiserte nødbehandlingsceller. Se partiinformasjonsarket (LIS) som følger med produktforsendelsen for å bekrefte antallet hetteglass og den totale dosen av Casgevy.

Premedisering

Det anbefales å premedisinere med paracetamol og difenhydramin, eller tilsvarende legemidler, administreres i henhold til institusjonens retningslinjer før infusjonen av Casgevy for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon.

Spesielle populasjoner

Pasienter fra 35 år og oppover

Casgevy har ikke blitt undersøkt hos pasienter > 35 år. Sikkerhet og effekt av Casgevy i denne populasjonen har ikke blitt fastslått. Fordelen med behandling for enkeltpasienter bør veies opp mot risikoen ved HSC-transplantasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Casgevy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, definert som en estimert glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m^2. En dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Casgevy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En dosejustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Casgevy hos barn < 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter som er seropositive for humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV).

Casgevy har ikke blitt undersøkt hos pasienter med hiv-1, hiv-2, HBV eller HCV. Screening for hiv-1, hiv-2, HBV og HCV og eventuelle andre smittestoffer skal gjennomføres i samsvar med lokale retningslinjer før høsting av celler til fremstilling. Casgevy skal ikke brukes hos pasienter med aktiv hiv-1, hiv-2, HBV eller HCV.

Pasienter med tidligere HSC-transplantasjon

Casgevy har ikke blitt undersøkt hos pasienter som har fått tidligere allogen eller autolog HSC-transplantasjon. Behandling med Casgevy er ikke anbefalt hos disse pasientene.

Administrasjonsmåte

Casgevy er kun til intravenøs bruk.

Etter at det myeloablative kondisjoneringsregimet er fullført, må det gå minst 48 timer før infusjon av Casgevy. Casgevy skal administreres minst 48 timer til maksimalt 7 dager etter siste dose av myeloablativ kondisjonering.

Før tining og administrasjon skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den entydige pasientinformasjonen på hetteglass med Casgevy og medfølgende dokumentasjon. Samlet antall hetteglass som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på partiinformasjonsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Casgevy administreres som en intravenøs bolus via et sentralt venekateter. Infusjon av Casgevy skal fullføres så snart som mulig og senest 20 minutter etter tining. Hvis mer enn ett hetteglass medfølger, **skal alle hetteglass administreres**. Hele volumet i hvert hetteglass skal infunderes.

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av Casgevy finnes i pkt. 6.6.

Etter administrering av Casgevy

Etter infusjon av Casgevy skal standard prosedyrer følges for pasientovervåking og -behandling etter HSC-transplantasjon, inkludert overvåking av totalt blodcellenivå og transfusjonsbehov.

Blodprodukter som kreves innen de første 3 månedene etter infusjon av Casgevy skal bestråles.

Det kan være nødvendig å starte opp jernchelatering igjen etter infusjon av Casgevy. Unngå bruk av ikke-myelosuppressive jernchelatorer i minst 3 måneder og bruk av myelosuppressive jernchelatorer i minst 6 måneder etter infusjon av Casgevy. Når det er hensiktsmessig, kan flebotomi brukes i stedet for jernchelatering (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for legemidler til mobilisering og myeloablativ kondisjonering må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler og forsiktighetsregler for legemidler til mobilisering og myeloablativ kondisjonering må vurderes.

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert terapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Casgevy er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Casgevy skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og partiinformasjonsarket (LIS) ikke samsvarer med pasientens identitet.

Overføring av et smittestoff

Selv om Casgevy er testet for sterilitet, mykoplasma og endotoksiner, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Casgevy, skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Overfølsomhetsreaksjoner

Det er risiko for overfølsomhetsreaksjoner med Casgevy, inkludert grunnet Cas9. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) eller dekstran 40 i Casgevy. Pasienter skal observeres nøye under og etter infusjonen. Vitale tegn (blodtrykk, puls og oksygenmetning) og forekomst av symptomer skal overvåkes før oppstart av infusjonen og hvert 30. minutt fra infusjon av første hetteglass med Casgevy til 2 timer etter infusjon av siste hetteglass med Casgevy.

Potensiell nøytrofil engraftmentsvikt

Nøytrofil engraftmentsvikt er en mulig risiko ved hematopoietisk stamcelletransplantasjon, definert som ikke å oppnå nøytrofil engraftment etter infusjon av Casgevy og behov for nødbehandling med umodifiserte $CD34^+$-celler. Pasienter skal overvåkes for absolutte nøytrofiltall (ANC) og infeksjoner skal behandles i samsvar med standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Pasienter som opplever nøytrofil engraftmentsvikt skal motta nødbehandling med $CD34^+$-celler (se pkt. 4.8).

Forsinket engraftment av trombocytter

Lengre mediantider for trombocytt-engraftment er observert med Casgevy-behandling sammenlignet med allogen HSC-transplantasjon. Det er økt risiko for blødning frem til trombocytt-engraftment er oppnådd.

Pasienter skal overvåkes for blødning i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Trombocyttnivåene skal overvåkes ofte i samsvar med medisinsk vurdering til trombocytt-engraftment og trombocyttgjenoppretting er oppnådd. Bestemmelse av blodcellenivå og andre nødvendige tester skal vurderes umiddelbart ved kliniske symptomer som tyder på blødning (se pkt. 4.8).

Risiko for utilstrekkelig mobilisering/aferese hos pasienter med SCD

Pasienter med SCD kan trenge flere mobiliserings- og aferesesykluser sammenlignet med pasienter med TDT, og har derfor høyere risiko for utilstrekkelig mobilisering/aferese. Se pkt. 4.2 for anbefalt totalt $CD34^+$-cellehøstingsmål. Se pkt. 5.1 for informasjon om gjennomsnittlig antall mobiliserings- og aferesesykluser og generelle seponeringsrater.

Genredigeringsrelatert onkogenese

Ingen tilfeller av myelodysplasi, leukemi eller lymfom har blitt rapportert i kliniske studier med Casgevy. Det er en teoretisk risiko for onkogenese relatert til genredigering. Pasienter skal overvåkes minst årlig (inkludert totalt blodcelletall) i 15 år etter behandling med Casgevy. Dersom myelodysplasi, leukemi eller lymfom påvises, skal den lokale representanten for innehaver av markedsføringstillatelsen kontaktes for å fastslå hvilke prøver som skal analyseres.

Risikoen for utilsiktet, "off-target"-redigering i en enkeltpasients redigerte $CD34^+$-celler kan ikke utelukkes. Et søk som omfattet hele det humane genomet identifiserte "off-target"-redigering på ett variantsted. Varianten ble identifisert i 3,3 % (3/91) av pasientprøvene som ble analysert (redigerte $CD34^+$-celler). Det nå identifiserte "off-target"-stedet er lokalisert i et intron av et gen som ikke uttrykkes i hematopoietiske celler, så ingen bivirkninger forventes (se pkt. 5.3).

Immunogenisitet

Ingen immunmedierte reaksjoner er observert i kliniske studier med Casgevy. Det er ukjent om tidligere dannede antistoffer mot Cas9, inkludert etter nylig infeksjon med *Streptococcus pyogenes*, kan medføre immunmedierte reaksjoner og/eller clearance av celler med Cas9-rester.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Casgevy skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon.

Langsiktig oppfølging

Pasienter skal overvåkes årlig (inkludert totalt blodcellenivå) i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Det er forventet at pasientene skrives inn i et system for langtidsoppfølging, slik at sikkerheten og effekten av Casgevy kan forstås bedre på lang sikt.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 5,3 mg til 70 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,3 til 4 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjonen av legemidler til mobilisering og myeloablativ kondisjonering bør vurderes.

Ingen formelle interaksjonsstudier med kliniske legemidler har blitt utført. Casgevy forventes ikke å interagere med den hepatiske cytokrom P450-familien av enzymer eller legemiddeltransportører.

Bruk av hydroksyurea/hydroksykarbamid skal stanses minst 8 uker før oppstart av mobilisering og kondisjonering. Det er ingen erfaring med bruk av hydroksyurea/hydroksykarbamid etter infusjon med Casgevy.

Bruk av vokselotor og krizanlizumab skal stanses minst 8 uker før oppstart av mobilisering og kondisjonering, siden de har ukjent potensial for interaksjon med legemidler til mobilisering og myeloablativ kondisjonering.

Jernchelatorer skal seponeres minst 7 dager før oppstart av myeloablativ kondisjonering, på grunn av muligheten for interaksjon med kondisjoneringslegemidlet. Noen jernchelatorer er myelosuppressive. Unngå bruk av ikke-myelosuppressive jernchelatorer i minst 3 måneder og bruk av myelosuppressive jernchelatorer i minst 6 måneder etter infusjon av Casgevy. Når det er hensiktsmessig, kan flebotomi brukes i stedet for jernchelatering.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Casgevy er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før start av kondisjonering, under behandling med Casgevy og til hematologisk gjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

En negativ graviditetstest gjort i serum må bekreftes før oppstart av hver mobiliseringssyklus og må bekreftes på nytt før myeloablativ kondisjonering. Det finnes ikke tilstrekkelige eksponeringsdata til å gi en nøyaktig anbefaling om hvor lenge prevensjon skal benyttes etter behandling med Casgevy. Kvinner i fertil alder og menn som er i stand til å unnfange et barn, må bruke en effektiv prevensjonsmetode fra starten av mobilisering og frem til minst 6 måneder etter administrering av myeloablativ kondisjonering. Se også preparatomtalen for legemidlet til myeloablativ kondisjonering.

Graviditet

Det finnes ingen kliniske data om bruk av eksagamglogenautotemcel hos gravide kvinner. Det er ikke gjennomført studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet av eksagamglogenautotemcel på dyr for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved administrering til gravide kvinner. Muligheten for overføring av eksagamglogenautotemcel til fosteret er ukjent. Casgevy skal ikke administreres under graviditet på grunn av risikoene forbundet med myeloablativ kondisjonering. Graviditet etter infusjon av Casgevy bør diskuteres med den behandlende legen (se veiledning om prevensjon ovenfor).

Amming

Det er ukjent om eksagamglogenautotemcel blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overføres til barnet som ammes. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Se preparatomtalen for legemidlene til mobilisering og myeloablativ kondisjonering for veiledning om bruk under amming. På grunn av de mulige risikoene forbundet med myeloablativ kondisjonering bør amming opphøre under kondisjonering.

Beslutningen om å amme etter behandling med Casgevy skal diskuteres med den behandlende legen ved å vurdere fordelene med amming for barnet i forhold til eventuelle bivirkninger fra Casgevy eller negative effekter av den underliggende maternale tilstanden.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten eksagamglogenautotemcel har på fertilitet hos mennesker. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i studier på dyr. Det foreligger tilgjengelige data om risikoen for infertilitet med myeloablativ kondisjonering, og det er derfor anbefalt å kryokonservere sæd eller egg dersom det er mulig før behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Casgevy har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det må gjøres en vurdering om legemidlene for mobilisering og myeloablativ kondisjonering påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Casgevy ble evaluert i to åpne enkeltarmstudier (studie 111 og studie 121) og én langsiktig oppfølgingsstudie (studie 131), der 97 ungdom og voksne pasienter med TDT eller SCD ble behandlet med Casgevy.

Før behandling med Casgevy ble det utført perifer blodmobilisering med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og pleriksafor hos pasienter med TDT og pleriksafor kun hos pasienter med SCD, etterfulgt av aferese og myeloablativ kondisjonering med busulfan.

Sikkerhetsprofilen var generelt i samsvar med det som var forventet fra busulfan-myeloablativ kondisjonering og HSC-transplantasjon etter mobilisering og aferese.

Median (min, maks) varighet av oppfølging etter administrering av Casgevy var 22,8 (2,1, 51,1) måneder for pasienter med TDT (N = 54), og 17,5 (1,2, 46,2) måneder for pasienter med SCD (N = 43).

Alvorlige bivirkninger assosiert med Casgevy forekom hos 2 (3,7 %) pasienter med TDT: 1 (1,9 %) pasient med hemofagocytisk lymfohistiocytose, akutt lungesviktsyndrom, idiopatisk pneumonisyndrom og hodepine; og 1 (1,9 %) pasient med forsinket engraftment og trombocytopeni. Ingen pasienter med SCD hadde alvorlige bivirkninger assosiert med Casgevy.

Cerebellær blødning, en livstruende alvorlig bivirkning, forekom hos 1 (1,9 %) pasient med TDT og kunne tilskrives busulfan-myeloablativ kondisjonering.

Én (2,3 %) pasient med SCD døde på grunn av en covid-19-infeksjon og påfølgende respirasjonssvikt. Hendelsen var ikke relatert til Casgevy.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er oppført etter MedDRA organklassesystem og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige (≥ 1/10) og vanlige (≥ 1/100 til < 1/10). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1, 2, 3 og 4 er lister over bivirkninger som tilskrives mobilisering/aferese med G-CSF og pleriksafor, mobilisering/aferese med kun pleriksafor, og myeloablativ kondisjonering med henholdsvis busulfan og Casgevy, som har forekommet hos pasienter med TDT og SCD i kliniske studier med Casgevy.

Tabell 1: Bivirkninger tilskrevet mobilisering/aferese hos pasienter med TDT som får G-CSF og pleriksafor (N = 59)

Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukocytose, trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Abdominalsmerter, brekninger, diaré, oral hypoestesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler/skjelett *	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter, pyreksi

* Smerter i muskler/skjelett inkluderte ryggsmerter, skjelettsmerter, muskel-/skjelettrelaterte brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter og smerter i ekstremiteter.

Tabell 2: Bivirkninger tilskrevet mobilisering/aferese hos pasienter med SCD som får pleriksafor (N = 58)

Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Sigdcelleanemi med krise
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperfosfatemi, hypomagnesemi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Akutt brystsyndrom
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter *, kvalme, brekninger	Diaré
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler/skjelett †	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter, fatigue

* Abdominalsmerter inkluderte øvre abdominalsmerter.
† Smerter i muskler/skjelett inkluderte ryggsmerter, skjelettsmerter, brystsmerter, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter og smerter i ekstremiteter.

Tabell 3: Bivirkninger tilskrevet myeloablativ kondisjonering med busulfan hos pasienter med TDT og SCD (N = 97) [*]

Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni, sepsis, klebsiella-sepsis, oral candidiasis, follikulitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni, febril nøytropeni, nøytropeni, anemi, lymfopeni [†], leukopeni	Pancytopeni, reticulocytopeni, splenomegali
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt, hypokalemi, hyperfosfatemi, hypomagnesemi, væskeretensjon, hypofosfatemi	Hypoalbuminemi, hypokalsemi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Cerebellær blødning, hydrocefalus, perifer sensorisk nevropati, perifer nevropati, nevralgi, dysgeusi
Øyesykdommer		Tåkesyn, tørre øyne
Hjertesykdommer		Takykardi
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Epistakse, orofaryngeal smerte	Respirasjonssvikt, idiopatisk pneumonisyndrom, hypoksi, dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Mukositt [‡], kvalme, brekninger, abdominalsmerter [§], diaré, forstoppelse, gastritt	Kolitt, dyspepsi, gingival blødning, gastroøsofageal reflukssykdom, hematemese, øsofagitt, dysfagi, gastrointestinal betennelse, hematochezi, munnsår
Sykdommer i lever og galleveier	Venookklusiv leversykdom, hyperbilirubinemi, økt alaninaminotransferase	Økt aspartataminotransferase hepatomegali, økt gamma-glutamyltransferase
Hud- og underhudssykdommer	Pigmenteringslidelse [#], hudeksfoliasjon, alopesi, petekkier, tørr hud, utslett [**]	Pruritus, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler/skjelett [††]	Artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Amenoré, intermenstruell blødning, vulvovaginale smerter, dysmenoré, uregelmessig menstruasjon, prematur menopause
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi, fatigue	Smerter
Undersøkelser	Vektnedgang	Økt INR-verdi, økt C-reaktivt protein, vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Forsinket engraftment, subkutant hematom, hudabrasjon, hudlaserasjon

[*] Frekvensen er basert på den høyeste forekomsten fra studie 111 hos pasienter med TDT eller fra studie 121 hos pasienter med SCD.
[†] Lymfopeni inkluderte reduserte CD4-lymfocytter og reduserte lymfocyttall.
[‡] Mukositt inkluderte anal betennelse, slimhinnebetennelse, faryngeal betennelse og stomatitt.
[§] Abdominalsmerter inkluderte abdominalt ubehag, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, abdominal ømhet og epigastrisk ubehag.
[#] Pigmenteringslidelse inkluderte neglepigmentering, hyperpigmentering av hud og hypopigmentering av hud.
[**] Utslett inkluderte dermatitt, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapulært utslett og papulært utslett.
[††] Smerter i muskler/skjelett inkluderte ryggsmerter, skjelettsmerter, brystsmerter og smerter i ekstremiteter.

Tabell 4: Bivirkninger tilskrevet Casgevy hos pasienter med TDT og SCD (N = 97) [*]

Organklassesystem (SOC)	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni [†, ‡]	Trombocytopeni [†], nøytropeni [†], anemi [†], leukopeni [†]
Forstyrrelser i immunsystemet		Hemofagocytisk lymfohistiocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalsemi [†]
Nevrologiske sykdommer		Hodepine [†], parestesi
Hjertesykdommer		Takykardi [†]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Akutt lungesviktsyndrom, idiopatisk pneumonisyndrom [†], epistakse [†]
Hud- og underhudssykdommer		Utslett [†, §], petekkier [†]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Frysninger [†], pyreksi [†]
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Forsinket engraftment [†], infusjonsrelaterte reaksjoner [#]

[*] Frekvens er basert på den høyeste forekomsten fra studie 111 hos pasienter med TDT eller fra studie 121 hos pasienter med SCD.
[†] Minst én hendelse var også tilskrevet myeloablativ kondisjonering med busulfan.
[‡] Lymfopeni inkluderte reduserte CD4-lymfocytter og redusert lymfocyttall.
[§] Utslett inkluderte dermatitt.
[#] Infusjonsrelaterte reaksjoner inkluderte frysninger, sinustakykardi og takykardi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombocytt-engraftment
Trombocytt-engraftment var definert som 3 etterfølgende målinger av trombocyttall ≥ 20 × 10^9/l hos pasienter med TDT og 3 etterfølgende målinger av trombocyttall ≥ 50 × 10^9/l hos pasienter med SCD, oppnådd på 3 ulike dager etter infusjon av Casgevy uten administrering av trombocyttransfusjon i 7 dager. Alle pasienter oppnådde trombocytt-engraftment.

I studie 111 var median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment hos pasienter med TDT 44 (20, 200) dager (n = 53), med én gjenværende pasient som oppnådde trombocytt-engraftment etter tidspunktet for interimanalysen. Median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment var 45 (20, 199) dager hos ungdom og 40 (24, 200) dager hos voksne pasienter. Pasienter uten milt hadde tidligere median tid til trombocytt-engraftment enn pasienter med intakt milt. Median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment var 34,5 (20, 78) dager hos pasienter uten milt og 46 (27, 200) dager hos pasienter med intakt milt.

I studie 121 var median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment for pasienter med SCD 35 (23, 126) dager (n = 43). Median (min, maks) tid til trombocytt-engraftment var 44,5 (23, 81) dager hos ungdom og 32 (23, 126) dager hos voksne pasienter.

Det ble ikke observert noen forbindelse mellom blødningshendelser og tid til trombocytt-engraftment etter behandling med Casgevy.

Nøytrofil engraftment
Nøytrofil engraftment var definert som 3 etterfølgende målinger av absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥ 500 celler/µl på 3 ulike dager etter infusjon av Casgevy, uten bruk av nødbehandling med umodifiserte $CD34^+$-celler. Alle pasienter oppnådde nøytrofil engraftment og ingen pasienter fikk nødbehandling med $CD34^+$-celler.

I studie 111 var median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment hos pasienter med TDT 29 (12, 56) dager (n = 54). Median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment var 31 (19, 56) dager hos ungdom og 29 (12, 40) dager hos voksne pasienter.

I studie 121 var median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment hos pasienter med SCD 27 (15, 40) dager (n = 43). Median (min, maks) tid til nøytrofil engraftment var 28 (24, 40) dager hos ungdom og 26 (15, 38) dager hos voksne pasienter.

Det ble ikke observert en assosiasjon mellom infeksjoner og tid til nøytrofil engraftment.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av Casgevy ble evaluert hos 31 unge pasienter fra 12 år frem til 18 år med TDT eller SCD. Median (min, maks) alder hos unge TDT-pasienter var 14 (12, 17) år og 15 (12, 17) år hos SCD-pasienter. Median (min, maks) varighet av oppfølging var 19,6 (2,1, 26,6) måneder hos unge TDT-pasienter og 14,7 (2,5, 18,7) måneder hos unge SCD-pasienter. Sikkerhetsprofilen var generelt sett den samme blant ungdom og voksne pasienter. Tidene til engraftment var lignende hos ungdom og voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06AX05

Virkningsmekanisme

Casgevy er en cellebehandling som består av autologe $CD34^+$ hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) redigert *ex vivo* med CRISPR/Cas9-teknologi. Ved hjelp av den svært spesifikke guide-RNA kan CRISPR/Cas9 lage et nøyaktig brudd på dobbelttrådet DNA ved det avgjørende transkripsjonsbindingsstedet (GATA1) i den erytroidspesifikke enhancer-regionen av *BCL11A*-genet. Redigeringen resulterer i en uopprettelig forstyrrelse av GATA1-binding og redusert BCL11A-ekspresjon. Redusert BCL11A-ekspresjon resulterer i økt γ-globinekspresjon og produksjon av føtalt hemoglobin (HbF)-protein i erytroidceller, rettet mot det fraværende globinet i transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) og det avvikende globinet ved sigdcellesykdom (SCD), som er de underliggende årsakene til sykdom. Hos pasienter med TDT forventes produksjonen av γ-globin å korrigere ubalansen mellom α-globin og ikke-α-globin og dermed redusere ineffektiv erytropoiese og hemolyse og øke totalt hemoglobin. Hos pasienter med alvorlig SCD forventes HbF-ekspresjon å redusere intracellulær HbS-konsentrasjon, hvilket forhindrer sigdformingen av erytrocytter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Casgevy ble evaluert hos unge og voksne pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) eller sigdcellesykdom (SCD) i to åpne enkeltarmstudier (studie 111 og studie 121) og én langsiktig oppfølgingsstudie (studie 131).

Transfusjonsavhengig betatalassemi

Studie 111 er en pågående, åpen, multisenter-, enkeltarmstudie for å evaluere sikkerhet og effekt av Casgevy hos voksne og unge pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi. Etter 24 måneders oppfølging i studie 111 ble pasienter invitert til å inkluderes i studie 131, en pågående langsiktig sikkerhets- og effektstudie.

Pasienter var kvalifisert for studien hvis de hadde en historikk med behov for minst 100 ml/kg/år eller 10 enheter/år med erytrocyttransfusjoner de to årene før inklusjon. Pasienter måtte også ha en Lansky- eller Karnofsky-ytelsesscore på ≥ 80 %.

Pasienter ble utelukket fra studien hvis en HLA-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor var tilgjengelig. Pasienter med sterkt forhøyet jernnivå i hjertet (dvs. pasienter med kardial T2* på under 10 msek ved magnetisk resonansavbildning [MR]), eller avansert leversykdom ble ekskludert fra studien. MR av leveren ble utført på alle pasienter. Pasienter med MR-resultater som viste et jerninnhold i leveren ≥ 15 mg/g gjennomgikk leverbiopsi for ytterligere evaluering. Pasienter med en leverbiopsi som viste brodannende fibrose eller cirrhose ble ekskludert.

Av de 59 pasientene som startet med mobilisering i studie 111, seponerte 3 pasienter (5,1 %) før Casgevy-infusjon, alle på grunn av trukket samtykke.

De viktigste demografiene og baselineegenskapene er vist i tabell 5 for (1) alle pasienter inkludert i studie 111 og (2) alle pasienter som fikk infusjon med Casgevy i studie 111.

Tabell 5: Studie 111 demografier og baselineegenskaper

Demografi og sykdomsegenskaper	**Casgevy Inkluderte pasienter (N = 59) §**	**Casgevy Pasienter som fikk infusjon † (N = 54)**
Alder (år), n (%)		
Voksne (≥ 18 og ≤ 35 år)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Ungdom (≥ 12 og < 18 år)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Alle aldre (≥ 12 og ≤ 35 år) Median (min, maks)	19 (12, 35)	20 (12, 35)
Kjønn, n (%)		
Kvinne	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Mann	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Etnisitet, n (%)		
Asiatisk	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Hvit	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Blandet etnisitet	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Annet	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Ikke innsamlet	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotype, n (%)		
β^0/β^0-lignende ‡	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Ikke-β^0/β^0-lignende	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Baseline annualisert erytrocyttransfusjonsvolum (ml/kg) Median (min, maks)	211,2 (48,3, 330,9)	205,7 (48,3, 330,9)
Baseline annualiserte erytrocyttransfusjonsepisoder Median (min, maks)	16,5 (5,0, 34,5)	16,5 (5,0, 34,5)
Intakt milt, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Jernkonsentrasjon i leveren ved baseline (mg/g) Median (min, maks)	3,5 (1,2, 14,8)	3,5 (1,2, 14,0)
Baseline jernnivå i hjertet T2* (msek) Median (min, maks)	34,1 (12,4, 61,1)	34,4 (12,4, 61,1)

Demografi og sykdomsegenskaper	Casgevy Inkluderte pasienter (N = 59) §	Casgevy Pasienter som fikk infusjon † (N = 54)
Baseline serumferritin (pmol/l) Median (min, maks)	3100,9 (584,2, 10837,3)	3115,5 (584,2, 10837,3)

§ N representerer totalt antall inkluderte pasienter som signerte samtykkeerklæring.

* Interimanalyse gjennomført på grunnlag av datakutt fra april 2023 med Casgevy administrert til 54 pasienter og 2 pasienter som ventet på Casgevy-infusjon.

‡ Lav til ingen endogen beta-globinproduksjon (β^0/β^0, β^0/IVS-I-110 og IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilisering og aferese
For å opprettholde en total Hb-konsentrasjon ≥ 11 g/dl gjennomgikk pasienter erytrocyttransfusjoner før mobilisering og aferese og fortsatte å motta transfusjoner frem til oppstarten av myeloablativ kondisjonering.

For å mobilisere stamceller til aferese fikk pasienter i studie 111 administrert en granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF). Pasienter med intakt milt fikk en planlagt dose på 5 mikrog/kg G-CSF omtrent hver 12. time via intravenøs eller subkutan injeksjon i 5 til 6 dager. Splenektomerte pasienter fikk en planlagt dose på 5 mikrog/kg G-CSF én gang daglig i 5 til 6 dager. Dosen ble økt til hver 12. time hos splenektomerte pasienter hvis det ikke oppsto forhøyede verdier av leukocytter (WBC) eller $CD34^+$ i perifert blod. Etter 4 dager med G-CSF-administrering fikk alle pasienter pleriksafor ved en planlagt dose på 0,24 mg/kg administrert via subkutan injeksjon omtrent 4 til 6 timer før hver planlagte aferese. Aferese ble utført i opptil 3 etterfølgende dager for å oppnå målhøstingen av celler til fremstilling og umodifiserte $CD34^+$-celler til nødbehandling. Gjennomsnittlig (SD) og median (min, maks) antall påkrevde mobiliserings- og aferesesykluser for fremstilling av Casgevy og for høsting av $CD34^+$-celler til nødbehandling var henholdsvis 1,3 (0,7) og 1 (1, 4).

Forbehandling ved kondisjonering
Før behandling med Casgevy fikk pasientene full myeloablativ kondisjonering med busulfan. Busulfan ble administrert i 4 etterfølgende dager intravenøst via et sentralt venekateter ved en planlagt startdose på 3,2 mg/kg/dag én gang daglig eller 0,8 mg/kg hver 6. time. Plasmanivåer av busulfan ble målt ved å ta serielle blodprøver, og dosen ble justert for å opprettholde eksponering i målområdet. For dosering én gang daglig var kumulativ måleksponering av bulsufan etter fire dager 82 mg*t/l (område: 74 til 90 mg*t/l), tilsvarende $AUC_{0\text{-}24t}$ på 5000 µM*min (område: 4500 til 5500 µM*min). For dosering hver 6. time var kumulativ måleksponering av busulfan etter 4 dager 74 mg*t/l (område: 59 til 89 mg*t/l), tilsvarende $AUC_{0\text{-}6t}$ på 1125 µM*min (område: 900 til 1350 µM*min).

Alle pasienter fikk profylakse mot krampeanfall med andre legemidler enn fenytoin før oppstart av busulfan-kondisjonering. Fenytoin ble ikke brukt som profylakse mot krampeanfall ettersom det medførte induksjon av cytokrom P-450 og påfølgende økt clearance av busulfan.

Profylakse mot hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD)/hepatisk sinusoidalt obstruksjonssyndrom ble administrert i samsvar med institusjonelle retningslinjer.

Administrering av Casgevy
Pasienter fikk administrert Casgevy med en median (min, maks) dose på 8,0 (3,0, 19,7) × 10^6 $CD34^+$-celler/kg som en intravenøs infusjon. Alle pasienter fikk administrert et antihistamin og et antipyretikum før infusjon av Casgevy.

Etter administrering av Casgevy
G-CSF er ikke anbefalt før 21 dager etter infusjon av Casgevy. Siden Casgevy er en autolog behandling, var det ikke behov for immunsupprimerende midler etter den første myeloablative kondisjoneringen.

Effektresultater – betatalassemi
En interimanalyse (IA) ble utført med 42 pasienter som hadde fått administrert Casgevy og var kvalifisert for den primære effektanalysen. Det primære datasettet for effekts (PES) ble definert som alle forsøkspersoner som hadde blitt fulgt i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. På tidspunktet for interimanalysen var 59 pasienter inkludert, og 54 pasienter hadde fått administrert Casgevy. Median (min, maks) total varighet av oppfølgingen var 22,8 (2,1, 51,1) måneder fra tidspunktet for infusjonen av Casgevy.

Effekten av Casgevy ble evaluert basert på en evaluering av pasienter med minst 16 måneders oppfølging. Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde transfusjonsuavhengighet i 12 etterfølgende måneder (TI12), definert som å opprettholde det vektede gjennomsnittet Hb ≥ 9 g/dl uten erytrocyttransfusjon i minst 12 etterfølgende måneder når som helst i løpet av de første 24 månedene etter infusjon av Casgevy i studie 111, evaluert fra og med 60 dager etter siste erytrocyttransfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller TDT-sykdomsbehandling.

Effektdata er angitt i tabell 6 og tabell 7. Tabell 6 viser det primære endepunktet for (1) alle pasienter inkludert i studie 111 og (2) alle pasienter som fikk infusjon med Casgevy i studie 111. Tabell 7 viser sekundære endepunkter for pasienter som fikk infusjon med Casgevy i studie 111.

Tabell 6: Primære effektutfall hos pasienter med TDT

Primært endepunkt	**Casgevy Inkluderte pasienter * (N = 45) †**	**Casgevy Pasienter som fikk infusjon * (N = 42) ‡**
Andel pasienter som oppnår TI12 §		
n (%)	39 (86,7 %)	39 (92,9 %)
(95 % KI)	(73,2 %, 94,9 %)	(80,5 %, 98,5 %)

* Interimaalyse utført på grunnlag av datakutt fra april 2023.
† N representerer totalt antall inkluderte pasienter som signerte samtykkeerklæring, og ekskluderer pasienter som ventet på å få Casgevy ved tidspunktet for analysen eller pasienter som ennå ikke kunne evalueres for det primære effektendepunktet.
‡ N representerer totalt antall pasienter i det primære datasettet for effekt (PES), en undergruppe av det fullstendige analysesettet (FAS). PES ble definert som alle forsøkspersoner som hadde fått infusjon med Casgevy og hadde blitt fulgt opp i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. Pasienter som hadde mindre enn 16 måneders oppfølging grunnet dødsfall eller seponering grunnet Casgevy-relaterte bivirkninger eller kontinuerlig fikk erytrocyttransfusjoner i mer enn 12 måneder etter infusjon av Casgevy, var også inkludert i dette datasettet.
§ TI12 er definert som opprettholdelse av et vektet gjennomsnitt av Hb ≥ 9 g/dl uten erytrocyttransfusjoner i minst 12 etterfølgende måneder når som helst etter infusjon av Casgevy. Evalueringen av TI12 starter 60 dager etter siste erytrocyttransfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller TDT-sykdomsbehandling.

Tabell 7: Sekundære effektutfall hos pasienter med TDT

Sekundære endepunkter	**Casgevy Pasienter som fikk infusjon * (N = 42) †**
Varighet av transfusjonsuavhengig periode hos pasienter som har oppnådd TI12 (måneder)	
n	39
Median (min, maks)	22,3 (13,5, 48,1)
Totalt Hb (g/dl)	
ved måned 6	
n	42
Gj.sn. (SD)	12,1 (2,0)
ved måned 24	
n	23
Gj.sn. (SD)	12,9 (2,4)

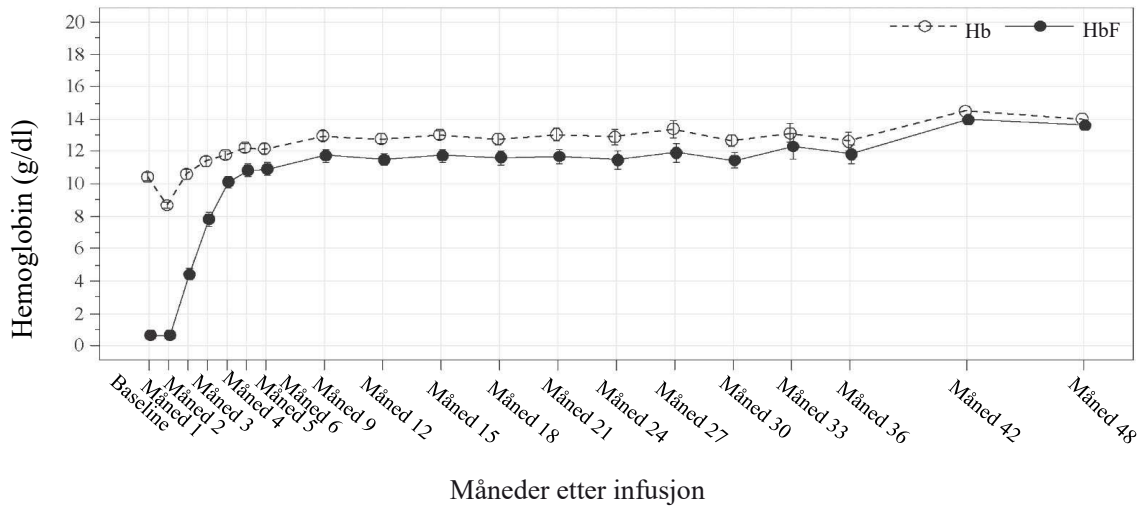
Sekundære endepunkter	Casgevy Pasienter som fikk infusjon * (N = 42) †
HbF (g/dl)	
ved måned 6	
n	42
Gj.sn. (SD)	10,8 (2,8)
ved måned 24	
n	23
Gj.sn. (SD)	11,5 (2,7)

* Interimanalyse utført på grunnlag av datakutt fra april 2023.
† N representerer totalt antall pasienter i det primære datasettet for effekt (PES), en undergruppe av det fullstendige analysesettet (FAS). PES ble definert som alle pasienter som hadde fått infusjon med Casgevy og hadde blitt fulgt opp i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. Forsøkspersoner som hadde mindre enn 16 måneders oppfølging grunnet dødsfall eller seponering grunnet Casgevy-relaterte bivirkninger eller kontinuerlig fikk erytrocyttransfusjoner i mer enn 12 måneder etter infusjon av Casgevy, var også inkludert i dette datasettet.
SD: Standardavvik

Alle pasienter som oppnådde TI12 forble transfusjonsuavhengige, med en median (min, maks) varighet av transfusjonsuavhengighet på 22,3 (13,5, 48,1) måneder og normal vektet gjennomsnitt av totalt Hb-nivå (gjennomsnitt [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Median (min, maks) tid til siste erytrocyttransfusjon for pasienter som oppnådde TI12 var 28 (11, 91) dager etter infusjon av Casgevy. Tre pasienter oppnådde ikke TI12. Disse pasientene opplevde reduksjoner i frekvens av erytrocyttransfusjoner over tid, og sluttet deretter å få transfusjoner 12,2 til 21,6 måneder etter Casgevy-infusjon, sammenfallende med generelt langsommere hematologisk gjenvinning.

Nivåer av totalt Hb (g/dl) og HbF (g/dl) over tid er angitt i figur 1 for alle pasienter som fikk administrert Casgevy for behandling av betatalassemi.

Figur 1: Gjennomsnittsnivåer av totalt Hb (g/dl) og HbF (g/dl) over tid hos pasienter med TDT



HbF	53	54	51	50	52	48	48	44	43	40	32	29	23	13	11	5	5	1	1
Hb	53	54	52	51	52	50	48	45	44	43	35	30	23	13	11	5	5	1	1

Gjennomsnittsverdier er lagt inn på linjen, gjennomsnittlige +standardfeil (SE)- and gjennomsnittlige -SE-verdier legges inn som linjer på hvert besøk. Antallet pasienter med tilgjengelige verdier på de tilsvarende besøkene er vist under figuren.

Økninger i gjennomsnittsnivåer (SD) av totalt Hb og HbF ble observert allerede 3 måneder etter infusjon av Casgevy, og fortsatte deretter å øke til henholdsvis 12,2 (2,0) g/dl og 10,9 (2,7) g/dl ved 6 måneder. Etter 6 måneder ble nivåene av totalt Hb og HbF opprettholdt, hvorav HbF omfattet ≥ 88 % av totalt Hb.

Alle pasienter som oppnådde TI12 i studie 111 (n = 39) hadde normalt (28/39 pasienter, 71,8 %) eller nesten normalt (11/39 pasienter, 28,2 %) vektet gjennomsnitt av totalt Hb-nivå. Pasientene med nesten normalt vektet gjennomsnitt av totalt Hb-nivå, inkluderte 6 menn og 5 kvinner med vektet gjennomsnitt av totalt Hb-nivå henholdsvis innenfor < 0,1 til 0,7 g/dl og innenfor < 0,4 til 1,4 g/dl av WHOs alders- og kjønnsavhengige referansegrense.

Undergruppeanalyser som evaluerte effektene i undergrupper av alder, kjønn, etnisitet eller genotype på transfusjonsrelaterte endepunkter og hematologiske parametere, indikerte ingen forskjeller grunnet disse faktorene.

Sigdcellesykdom

Studie 121 er en pågående, åpen, multisenter-, enkeltarmstudie for å evaluere sikkerhet og effekt av Casgevy hos voksne og unge pasienter med alvorlig sigdcellesykdom. Etter at 24 måneders oppfølging var fullført i studie 121, ble pasienter invitert til å bli inkludert i studie 131, en pågående langsiktig sikkerhets- og effektstudie.

Pasienter var kvalifisert for studien dersom de hadde en historikk med minst to alvorlige vasookklusive kriser (VOC) per år i de to årene før screening, som var definert som:

- Akutt smerteepisode som medførte et besøk på en medisinsk institusjon og administrering av analgetika (opioider eller intravenøse ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler [NSAID]) eller erytrocyttransfusjoner
- Akutt brystsyndrom
- Priapisme som varte > 2 timer som medførte et besøk på en medisinsk institusjon
- Miltsekvestrering.

Pasienter med $Hb^{S/S}$-, $Hb^{S/\beta 0}$- og $Hb^{S/\beta +}$-genotyper var kvalifisert for inklusjon. Pasienter måtte også ha en Lansky- eller Karnofsky-ytelsesscore på ≥ 80 %.

Pasienter ble ekskludert fra studien hvis en HLA-match med beslektet HSC-donor var tilgjengelig. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde avansert leversykdom, tidligere ubehandlet Moyamoya eller tilstedeværelse av Moyamoya som etter utprøverens skjønn medførte en blødningsrisiko for pasienten. Pasienter i alderen 12 til 16 år måtte ha en normal transkraniell doppler (TCD) og pasienter i alderen 12 til 18 år var ekskludert hvis de hadde tidligere unormal TCD i arteria cerebri media og arteria carotis interna.

Av de 58 pasientene som startet med mobilisering i studie 121, seponerte 11 pasienter (19,0 %) etter oppstart av mobilisering og aferese og før Casgevy-administrering. Seks pasienter (10,3 %) oppnådde ikke laveste dose. Fem pasienter (8,6 %) seponerte på grunn av manglende etterlevelse, trukket samtykke eller at de ikke lenger oppfylte valgbarhetskriteriene.

De viktigste demografi- og baselineegenskapene er vist i tabell 8 nedenfor for (1) alle pasienter inkludert i studie 121 og (2) alle pasienter som fikk Casgevy-infusjon i studie 121.

Tabell 8: Studie 121 demografi og baselineegenskaper

Demografi og sykdomsegenskaper	Casgevy Inkluderte pasienter (N = 63) *	Casgevy Pasienter som fikk infusjon (N = 43) †
Alder (år), n (%)		
Voksne (≥ 18 og ≤ 35 år)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Ungdom (≥ 12 og < 18 år)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Alle aldre (≥ 12 og ≤ 35 år)		
Median (min, maks)	21 (12, 35)	20 (12, 34)

Demografi og sykdomsegenskaper	Casgevy Inkluderte pasienter (N = 63) *	Casgevy Pasienter som fikk infusjon (N = 43) †
Kjønn, n (%)		
Mann	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Kvinne	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Etnisitet, n (%)		
Svart eller afroamerikansk	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Hvit	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Annet	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotype, n (%) ‡		
β^S/β^S	58 (92,1 %)	39 (90,7 %)
β^S/β^0	3 (4,8 %)	3 (7,0 %)
β^S/β^+	2 (3,2 %)	1 (2,3 %)
Annualisert rate av alvorlig VOC i de 2 årene før inklusjon (hendelser/år)		
Median (min, maks)	3,5 (2,0, 19,0)	3,5 (2,0, 18,5)
Annualisert rate av sykehusinnleggelser grunnet alvorlig VOC i de 2 årene før inklusjon (hendelser/år)		
Median (min, maks)	2,5 (0,0, 11,0)	2,5 (0,5, 9,5)
Annualisert varighet av sykehusinnleggelse grunnet alvorlig VOC i de 2 årene før inklusjon (dager/år)		
Median (min, maks)	15,5 (0,0, 136,5)	13,5 (2,0, 136,5)
Annualiserte enheter av erytrocytter transfundert for SCD-relaterte indikasjoner i de 2 årene før inklusjon (enheter/år)		
Median (min, maks)	5,0 (0,0, 86,1)	5,0 (0,0, 86,1)

* N representerer totalt antall inkluderte pasienter som signerte samtykkeerklæring.

† Interimanalyse utført på grunnlag av datakutt fra april 2023 med Casgevy administrert til 43 pasienter og 4 pasienter som ventet på Casgevy-infusjon.

‡ Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med andre genotyper.

Mobilisering og aferese

Pasienter gjennomgikk erytrocyttutskiftnings- eller enkle transfusjoner i minst 8 uker før den planlagte starten av mobilisering og fortsatte å få transfusjoner eller erytrocyttutskiftningstransfusjoner frem til oppstart av myeloablativ kondisjonering. HbS-nivåer ble opprettholdt ved < 30 % av totalt Hb mens konsentrasjon av totalt Hb ble opprettholdt ≤ 11 g/dl.

For å mobilisere stamceller til aferese fikk pasienter i studie 121 administrert pleriksafor ved en planlagt dose på 0,24 mg/kg via subkutan injeksjon omtrent 2 til 3 timer før hver planlagte aferese. Pasienter gjennomgikk aferese i opptil 3 etterfølgende dager for å oppnå målhøstingen av celler til fremstilling og til nødbehandling med umodifiserte $CD34^+$-celler. Median (min, maks) og gjennomsnittlig (SD) antall mobiliserings- og aferesesykluser som kreves til fremstilling av Casgevy og til høsting av $CD34^+$-celler til nødbehandling var henholdsvis 2 (1, 6) og 2,21 (1,30).

Forbehandling ved kondisjonering

Før behandling med Casgevy fikk pasientene full myeloablativ kondisjonering med busulfan. Busulfan ble administrert i 4 etterfølgende dager via et sentralt venekateter ved en planlagt startdose på 3,2 mg/kg/dag én gang daglig eller 0,8 mg/kg hver 6. time. Plasmanivåer av busulfan ble målt ved å ta serielle blodprøver og dosen ble justert for å opprettholde eksponering i målområdet. For dosering én gang daglig var kumulativ måleksponering av bulsufan etter fire dager 82 mg*t/l (område 74 til 90 mg*t/l), tilsvarende $AUC_{0\text{-}24t}$ på 5000 µM*min (område: 4500 til 5500 µM*min). For dosering hver 6. time var kumulativ måleksponering av busulfan etter fire dager 74 mg*t/l (område 59 til 89 mg*t/l), tilsvarende $AUC_{0\text{-}6t}$ på 1125 µM*min (område 900 til 1350 µM*min).

Alle pasienter fikk profylakse mot krampeanfall med andre legemidler enn fenytoin før oppstart av busulfan-kondisjonering. Fenytoin ble ikke brukt som profylakse mot krampeanfall ettersom det medførte induksjon av cytokrom P450 og påfølgende økt clearance av busulfan.

Profylakse mot hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD)/hepatisk sinusoidalt obstruksjonssyndrom ble administrert i samsvar med regionale og institusjonelle retningslinjer.

Administrering av Casgevy
Pasienter fikk administrert Casgevy med en median (min, maks) dose på
4,0 (2,9 til 14,4) × 10^6 $CD34^+$-celler/kg som en intravenøs infusjon. Alle pasienter fikk administrert et antihistamin og et antipyretikum før infusjon av Casgevy.

Etter administrering av Casgevy
G-CSF er ikke anbefalt før 21 dager etter infusjon av Casgevy. Siden Casgevy er en autolog behandling, var det ikke behov for immunsupprimerende midler etter den første myeloablative kondisjoneringen.

Effektresultater – sigdcellesykdom
En interimanalyse ble utført med 29 pasienter som hadde fått administrert Casgevy og var kvalifisert for den primære effektanalysen. Det primære datasettet for effekt (PES) ble definert som alle pasienter som hadde blitt fulgt i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. På tidspunktet for interimanalysen var 63 pasienter inkludert, og 43 pasienter hadde fått administrert Casgevy. Median (min, maks) total varighet av oppfølgingen var 17,5 (1,2, 46,2) måneder fra tidspunktet for infusjonen av Casgevy.

Effekten av Casgevy ble evaluert basert på en evaluering av pasienter med minst 16 måneders oppfølging. Det primære endepunktet var andelen pasienter som ikke opplevde alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder når som helst innen de første 24 månedene etter infusjon av Casgevy i studie 121 (VF12, primært effektendepunkt). For dette endepunktet var en alvorlig VOC definert som enten (a) en akutt smerteepisode som medførte et besøk på en medisinsk institusjon og administrering av analgetika (opioider eller intravenøs ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler [NSAID]) eller erytrocyttransfusjoner), (b) akutt brystsyndrom, (c) priapisme som varer > 2 timer og medførte besøk på en medisinsk institusjon eller (d) miltsekvestrering. Andelen pasienter som ikke måtte legges inn på sykehus grunnet alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder (HF12, viktig sekundært endepunkt) ble også vurdert. Evalueringen av VF12 og HF12 startet 60 dager etter siste erytrocyttransfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller SCD-behandling.

Effektdata er angitt i tabell 9 og tabell 10. Tabell 9 viser det primære endepunktet for (1) alle pasienter inkludert i studie 121 og (2) alle pasienter som fikk infusjon med Casgevy i studie 121. Tabell 10 viser sekundære endepunkter for alle pasienter som fikk infusjon med Casgevy i studie 121.

Tabell 9: Primære effektutfall hos pasienter med SCD

Primært endepunkt	**Casgevy** **Inkluderte pasienter** [*] **(N = 46)** [†]	**Casgevy** **Pasienter som fikk infusjon** [*] **(N = 29)** [‡]
Andel pasienter som oppnår VF12 (%)[§] n (%) (95 % KI)	 28 (60,9 %) (45,4 %, 74,9 %)	 28 (96,6 %) (82,2 %, 99,9 %)

[*] Interimanalyse utført på grunnlag av datakutt fra april 2023.
[†] N representerer totalt antall inkluderte pasienter som signerte samtykkeerklæring, og ekskluderer pasienter som ventet på å få Casgevy ved tidspunktet for interimanalysen og pasienter som ble dosert, men ennå ikke kunne evalueres for det primære effektendepunktet.
[‡] N representerer totalt antall pasienter i det primære datasettet for effekt (PES), en undergruppe av det fullstendige analysesettet (FAS). PES ble definert som alle pasienter som hadde fått infusjon med Casgevy og hadde blitt fulgt opp i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. Forsøkspersoner som hadde mindre enn 16 måneders oppfølging grunnet dødsfall eller seponering grunnet Casgevy-relaterte bivirkninger eller kontinuerlig fikk erytrocyttransfusjoner i mer enn 12 måneder etter infusjon av Casgevy, var også inkludert i dette datasettet.
[§] VF12 er definert som ingen alvorlig VOC i minst 12 etterfølgende måneder etter infusjon av Casgevy. Evaluering av VF12 starter 60 dager etter siste erytrocyttransfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller SCD-behandling.

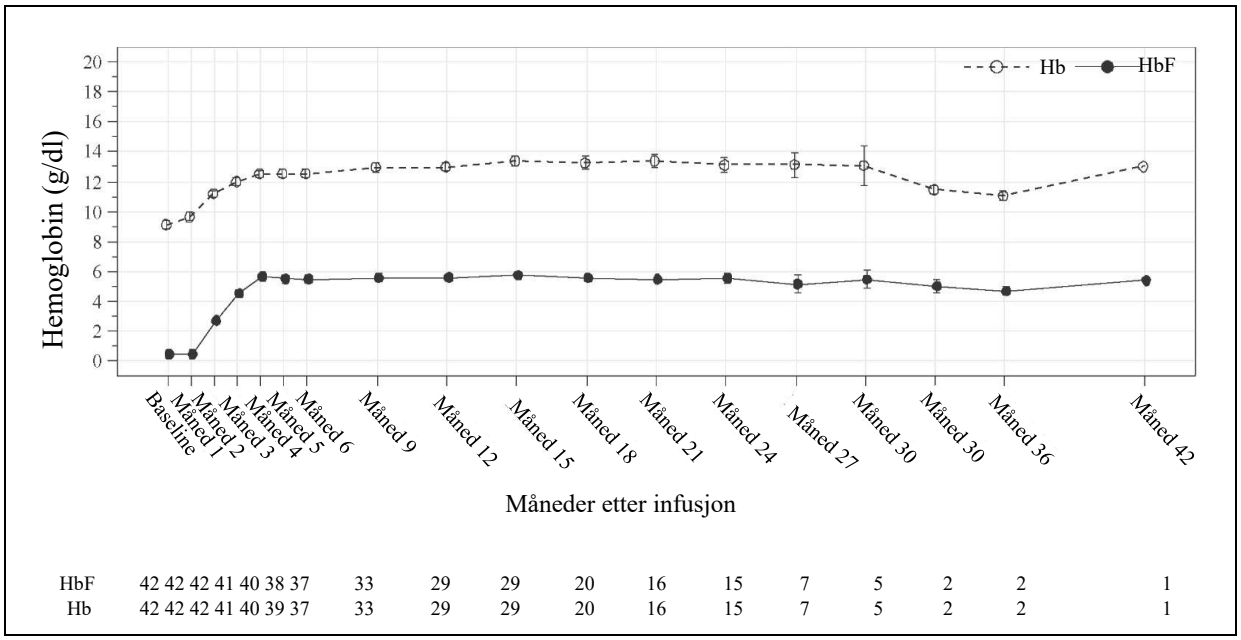
Tabell 10: Sekundære effektutfall hos pasienter med SCD

Sekundære endepunkter	Casgevy Pasienter som fikk infusjon [*] (N = 29) [†]
Andel pasienter uten sykehusinnleggelse grunnet alvorlig VOC i minst 12 måneder (HF12) (%) [‡]	
n (%)	29 (100 %)
(95 % KI)	(88,1 %, 100,0 %)
Varighet av periode uten alvorlig VOC hos pasienter med oppnådd VF12 (måneder)	
n	28
Median (min, maks)	20,5 (13,5, 43,6)
Andel pasienter med HbF ≥ 20 % på analysetidspunktet opprettholdt i minst 3, 6 og 12 måneder (%)	
n	29
% (95 % KI)	100 % (88,1 %, 100,0 %)
Totalt Hb (g/dl)	
ved måned 6	
n	27
Gj.sn. (SD)	12,7 (1,7)
ved måned 24	
n	15
Gj.sn. (SD)	13,1 (1,9)
Andel av totalt Hb som omfattes av HbF (%)	
ved måned 6	
n	27
Gj.sn. (SD)	43,1 (6,0)
ved måned 24	
n	15
Gj.sn. (SD)	42,2 (5,5)

[*] Interimanalyse utført på grunnlag av datakutt fra april 2023.
[†] N representerer totalt antall pasienter i det primære datasettet for effekt (PES), en undergruppe av det fullstendige analysesettet (FAS). PES ble definert som alle pasienter som hadde fått infusjon med Casgevy og hadde blitt fulgt opp i minst 16 måneder etter infusjon av Casgevy. Forsøkspersoner som hadde mindre enn 16 måneders oppfølging grunnet dødsfall eller seponering grunnet Casgevy-relaterte bivirkninger eller kontinuerlig fikk erytrocyttransfusjoner i mer enn 12 måneder etter infusjon av Casgevy, var også inkludert i dette datasettet.
[‡] HF12 er definert som ingen alvorlige VOC-relaterte sykehusinnleggelser i minst 12 måneder etter infusjon av Casgevy. Evalueringen av HF12 starter 60 dager etter siste erytrocyttransfusjon for post-transplantasjonsstøtte eller SCD-behandling.

Nivåer av totalt Hb (g/dl) og HbF (g/dl) over tid er oppført i figur 2 for alle pasienter som har fått administrert Casgevy for behandling av sigdcellesykdom.

Figur 2: Gjennomsnittlige nivåer av totalt Hb (g/dl) og HbF (g/dl) over tid hos pasienter med SCD



Gjennomsnittsverdier er lagt inn på linjen, gjennomsnittlige +SE- og gjennomsnittlige -SE-verdier legges inn som linjer på hvert besøk. Antallet pasienter med tilgjengelige verdier på de tilsvarende besøkene er vist under figuren.

Økninger i gjennomsnittsnivåer (SD) av totalt Hb ble observert allerede 3 måneder etter infusjon av Casgevy, og fortsatte deretter å øke til henholdsvis 12,5 (1,8) g/dl ved 6 måneder.

Den gjennomsnittlige (SD) andelen av Hb omfattet av HbF var 43,2 % (7,6 %) ved måned 6 og ble deretter opprettholdt.

I overensstemmelse med økningen i HbF-nivåer var gjennomsnittlig (SD) andel av sirkulerende erytrocytter som uttrykte HbF (F-celler) etter 3 måneder 70,4 % (14,0 %) hos alle doserte pasienter. Dette fortsatte å øke over tid til 93,9 % (12,6 %) etter 6 måneder, og nivåene var deretter stabile, hvilket indikerte pancellulær ekspresjon av HbF.

Undergruppeanalyser som evaluerte effektene i undergrupper av alder, kjønn, etnisitet eller genotype på VOC-relaterte endepunkter og hematologiske parameter, indikerte ingen forskjeller grunnet disse faktorene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Casgevy i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved betatalassemi og sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere denne preparatomtalen etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Casgevy er et autologt legemiddel til cellebehandling som består av $CD34^+$-celler som er redigert *ex vivo* av CRISPR/Cas9. Egenskapene til Casgevy gjør at vanlige studier av farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon ikke er relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Casgevy er et $CD34^+$-celleprodukt som er redigert med CRISPR/Cas9-teknologi. Vanlige studier av mutagenisitet, karsinogenitet og fertilitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet har derfor ikke blitt utført.

Toksikologiske egenskaper ble vurdert hos subletalt bestrålte, immunsupprimerte NSG-mus behandlet med en dose på $3{,}33 \times 10^7$ redigerte $CD34^+$-celler/kg kroppsvekt. Det var ingen holdepunkter for målorgantoksisitet eller tumorigen effekt i 20-ukersstudien.

Under den prekliniske utviklingen ble potensialet for "off-target"-redigering undersøkt på mer enn 5000 steder, inkludert steder nominert basert på human genetisk variasjon. Ingen "off-target"-redigering ble observert i redigerte $CD34^+$-celler fra friske donorer og pasienter. En preklinisk studie (studie U270) etter markedsføring evaluerte 33 ekstra kandidatsteder for "off-target"-redigering nominert basert på tilstedeværelse av genetiske variasjoner. Ingen "off-target"-redigering ble observert på 32 av disse stedene i redigerte $CD34^+$-celler fra pasienter. Ett sted hadde "off-target"-redigering grunnet et relativt ubetydelig variantallel påvist i 3 av 91 pasientprøver (3,3 %). Denne varianten førte til et bindende motiv for Cas9-ribonukleoproteinkompleks i intronregionen av genet som koder for karbamoylfosfatsyntase 1 (CPS1). "Off-target"-redigering ble observert i en lav andel av alleler (≤ 1 %) og inkluderte en balansert inversjon (< 0,25 %). Genredigering i dette relativt ubetydelige allelet forventes ikke å gi bivirkninger hos pasienter da "off-target"-stedet er innenfor et intron og CPS1 ikke uttrykkes i hematopoietiske celler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

CryoStor CS5 (inneholder dimetylsulfoksid og dekstran 40).

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år ved ≤ -135 °C.

<u>Etter tining</u>

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Casgevy skal oppbevares og transporteres i dampfasen av flytende nitrogen ≤ -135 °C og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten.

Tinte legemidler skal ikke fryses på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Casgevy leveres i kryokonserverende hetteglass laget av syklisk olefin-kopolymer. Hvert hetteglass inneholder 1,5 ml til 20 ml Casgevy.

Hetteglass er pakket i en pappeske. Hver eske kan inneholde opptil 9 hetteglass. Den endelige ytteresken inneholder et varierende antall hetteglass i henhold til dosen som er nødvendig for den spesifikke pasienten.

Casgevy sendes fra produksjonsanlegget til behandlingssenterets lagringssted i en frysebeholder. Én frysebeholder kan inneholde flere esker som kan inneholde flere hetteglass – alle tiltenkt for én enkelt pasient.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Ikke ta prøve av, endre eller bestrål legemidlet. Stråling kan føre til inaktivering av legemidlet.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Casgevy, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Mottak og oppbevaring av Casgevy

- Casgevy sendes til behandlingssenteret nedfryst i dampfasen av flytende nitrogen.
- Bekreft pasientidentifikatorene på produktetiketten(e) og partiinformasjonsarket (LIS).
- Oppbevar i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -135 °C til det er klart for tining og administrering.

Klargjøring før administrasjon

Klargjøring for infusjon

- Koordiner tidspunktene for tining og infusjon av Casgevy. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tiningen slik at Casgevy er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar, siden Casgevy skal administreres i løpet av 20 minutter etter tining av hetteglasset. Tin og infunder innholdet fra ett hetteglass om gangen.
- Før tining må du bekrefte at pasientens identitet samsvarer med pasientinformasjonen på hetteglasset med Casgevy. Casgevy-hetteglassene skal ikke tas ut av kryokonservering dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- En dose med Casgevy kan befinne seg i ett eller flere kryokonserverte pasientspesifikke hetteglass. Redegjør for alle hetteglass og bekreft at hvert hetteglass er innen utløpsdatoen ved bruk av det vedlagte partiinformasjonsarket (LIS).
- Undersøk hetteglassene for brudd eller sprekker før tining. Hvis et hetteglass er skadet, skal innholdet ikke infunderes.
- Finn frem utstyret som trengs for å tine og trekke opp legemidlet fra hetteglassene. Med unntak av vannbadet er dette utstyret beregnet for engangsbruk. Hent frem tilstrekkelig utstyr for hvert hetteglass som skal administreres:
    - Vannbad
    - Alkoholservietter
    - Hetteglassadapter (for å muliggjøre nålefri opptrekking)
    - 18 mikron filter i rustfritt stål
    - 30 ml luer lock-sprøyte
    - Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (det trengs 5 til 10 ml for hvert hetteglass)
    - 10 ml luer lock-sprøyte for skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Tining av Casgevy-hetteglass

- Når dosen består av flere hetteglass, må du tine og administrere ett hetteglass om gangen. Mens et hetteglass tines, skal de gjenværende hetteglassene kryokonserveres ved ≤ -135 °C.
- Tin hvert hetteglass ved 37 °C ved bruk av et vannbad. Påse at temperaturen i vannbadet ikke overskrider 40 °C.
- Tin hvert hetteglass ved å holde i halsen av hetteglasset og riste det varsomt med og mot klokken. Dette kan ta mellom 10 og 15 minutter.
- Hetteglasset skal ikke stå uten tilsyn under tiningen.
- Tiningen er fullført når iskrystallene ikke lenger er synlige i hetteglasset.
- Ta hetteglasset ut av vannbadet så snart det er tinet.
- Det tinede produktet skal se ut som en halvtransparent celledispersjon, uten fremmedpartikler.
- Infunder innen 20 minutter etter tining.
- Opptinet legemiddel skal ikke fryses på nytt.

Administrasjon av Casgevy

Casgevy er kun til autolog bruk. Pasientens identitet må stemme overens med pasientidentifikatorene på Casgevy-hetteglassene. Casgevy skal ikke infunderes dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

En pasientdose kan bestå av flere hetteglass. Alle hetteglass skal administreres. Hele volumet i hvert utleverte hetteglass skal infunderes. Hvis mer enn ett hetteglass er utlevert, skal hvert hetteglass administreres i sin helhet før man fortsetter med tining og infusjon av neste hetteglass.

Koble til hetteglassadapteren og filteret

- Fjern avtrekkingsfliken fra hetten av hetteglasset. Rengjør skilleveggen med alkoholserviett.
- Fjern hetten på adapterspissen.
- Skyv adapteren inn i hetteglassets skillevegg ved å trykke jevnt med tommel og pekefinger på begge hender til du hører et klikk.
- Trekk opp adapteren til du kjenner at den låses.
- Fest filteret til hetteglassadapteren.

Trekke opp Casgevy fra hetteglasset

- Fest en tom 30 ml sprøyte til filteret.
- Trekk opp hele volumet i hetteglasset.
- Fjern den legemiddelfylte sprøyten fra filteret og sett til side.
- Trekk opp 5–10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i den tomme 10 ml sprøyten.
- Fest den natriumkloridfylte sprøyten til filteret.
- Injiser natriumkloridløsningen inn i hetteglasset med Casgevy og fjern den tomme sprøyten fra filteret. Kast den tomme sprøyten.
- Fest den legemiddelfylte sprøyten til filteret.
- Trekk hetteglassets innhold opp i produktsprøyten og fjern sprøyten fra filteret.
- Den valgfrie produkt-/pasientidentifikatoretiketten kan rives av partiinformasjonsarket (LIS) og festes til sprøyten.

Administrering av Casgevy gjennom et sentralt venekateter

- Casgevy skal administreres innen 20 minutter etter tining av legemidlet.
- Pasientens identitet skal bekreftes av to personer ved sengen før infusjon av hvert hetteglass.
- Casgevy administreres som en intravenøs bolus (intravenøs *push*).
- Totalvolumet av Casgevy som administreres i løpet av én time, skal ikke overskride 2,6 ml/kg.

- Bruk ikke et innebygd filter ved infusjon av Casgevy.
- Etter administrering av hvert hetteglass med Casgevy, skal hovedslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Gjenta trinnene ovenfor for hvert gjenværende hetteglass.

Etter administrasjon av Casgevy

- Overvåk vitale tegn hvert 30. minutt fra infusjon av første hetteglass med Casgevy til 2 timer etter infusjon av siste hetteglass med Casgevy.
- Standardprosedyrer for pasientbehandling etter HSC-transplantasjon skal følges etter Casgevy-infusjon.
- Eventuelle nødvendige blodprodukter må bestråles innen de første 3 månedene etter infusjon med Casgevy.
- Pasienter skal ikke donere blod, organer, vev eller celler i fremtiden.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Casgevy, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Casgevy (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1787/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. februar 2024
Dato for siste fornyelse: 12. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Casgevy (eksagamglogenautotemcel) i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale vedkommende myndighet om innhold og format av informasjonsprogrammet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland der Casgevy markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgsgivere som forventes å foreskrive, bruke eller overvåke administrering av Casgevy, ha tilgang til eller få utlevert følgende to informasjonspakker med formål å belyse viktige identifiserte og potensielle risikoer med Casgevy. Innholdet i disse pakkene vil bli oversatt til lokalt språk for å sikre at de foreslåtte risikominimeringsaktivitetene blir forstått av leger og pasienter:

- **Informasjonsmateriell til leger består av**
  - Veiledning til helsepersonell
  - Preparatomtale
  - Veiledning til pasienter/omsorgsgivere
  - Pasientkort
- **Informasjonsmateriell til pasienter består av**
  - Veiledning til pasienter/omsorgsgivere
  - Pasientkort
  - Pakningsvedlegg

- **Veiledning til helsepersonell** skal inneholde de følgende hovedelementene:

  - Helsepersonell skal informere pasienter som behandles med Casgevy om at det er en viktig identifisert risiko for forsinket trombocytt-engraftment og viktige potensielle risikoer for nøytrofil engraftmentsvikt og genredigeringsrelatert onkogenese; samt detaljer om hvordan disse risikoene kan minimeres.

  Når Casgevy presenteres som et behandlingsalternativ, og før beslutning om behandling tas, skal helsepersonell diskutere risiko/nytte av Casgevy, inkludert følgende:

  - Forsinket trombocytt-engraftment
    - Trombocyttall skal overvåkes og håndteres i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Bestemmelse av blodcelletall og annen egnet testing skal vurderes omgående ved kliniske symptomer som indikerer blødning.

        - Pasienter skal veiledes om risikoen for forsinket trombocytt-engraftment, hvilke symptomer og tegn man skal være oppmerksom på som kan indikere blødning og behovet for å søke medisinsk hjelp hvis de opplever tegn eller symptomer som antyder blødning.
    - Nøytrofil engraftmentsvikt
        - Pasienter skal overvåkes for absolutte nøytrofiltall og infeksjoner og skal behandles i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. I tilfeller med nøytrofil engraftmentsvikt skal pasientene infunderes med nødbehandling i form av umodifiserte $CD34^+$-celler.
        - Pasienter skal veiledes om det faktum at hvis de opplever nøytrofil engraftmentsvikt etter behandling med Casgevy, vil de trenge en infusjon med en reservedose med $CD34^+$-celler og vil ikke få fordelen av behandling med Casgevy, men likevel være eksponert for mulige langsiktige risikoer.
    - Genredigeringsrelatert onkogenese
        - Genredigeringsrelatert onkogenese er en teoretisk risiko. Etter behandling med Casgevy skal pasienter overvåkes årlig (inkludert totalt blodcelletall) i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Dersom blod- eller benmargsprøver tas til diagnostisering av hematologisk malignitet, skal helsepersonell ta ekstra prøver til analyse hos innehaver av markedsføringstillatelsen for evaluering av sammenhengen mellom malignitet og Casgevy-behandling, dersom malignitet bekreftes.
        - Pasienter skal veiledes om den teoretiske risikoen for genredigeringsrelatert onkogenese, og om å søke medisinsk hjelp hvis slike tegn og symptomer på myelodysplasi, leukemi eller lymfom foreligger.
    - Helsepersonell skal gi pasientkortet og veiledningen til pasienter/omsorgsgivere til pasienter/omsorgsgivere.
    - Det er begrenset informasjon om langsiktige effekter. Det oppfordres derfor til deltakelse i den langsiktige, registerbaserte studien som evaluerer de langsiktige sikkerhets- og effektutfallene hos pasienter som fikk Casgevy for behandling av TDT eller SCD. Helsepersonell skal minne pasienter om viktigheten av å inkluderes i den 15-årige, registerbaserte studien av langsiktige effekter, og hvordan man får tak i mer informasjon.

- **Pasientkortet** skal inneholde de følgende hovedelementene**:**
    - Dette kortet skal informere helsepersonell om at pasienten har fått infusjon av Casgevy.
    - Pasienten skal vise pasientkortet til lege eller sykepleier når de har legetimer.
    - Pasienten skal avgi blodprøver som anvist av legen.
    - Pasienten skal snakke med helsepersonell ved tegn på lave nivåer av trombocytter eller nøytrofiler: kraftig hodepine, unormale blåmerker, langvarig blødning, eller blødning uten skader (som neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin, avføring eller oppkast, eller opphosting av blod), feber, frysninger eller infeksjoner.
    - Blodkreft er en teoretisk risiko. Pasienten skal snakke med helsepersonell ved tegn på fatigue, uforklarlig feber, svetting om natten, uforklarlig vekttap, hyppige infeksjoner, kortpustethet eller hevelse i lymfekjertler.

- **Veiledning til pasienter/omsorgsgivere** skal inneholde de følgende hovedelementene**:**

  Veiledningen forklarer viktigheten av å fullt ut forstå risiko/nytte av behandling med Casgevy, og at det er begrenset informasjon om langsiktige effekter.

Før det tas en beslutning om behandlingen skal startes, skal legen derfor diskutere følgende med pasienten/omsorgsgiveren:

- Hvordan den viktige identifiserte risikoen forsinket engraftment av trombocytter og den viktige potensielle risikoen for nøytrofil engraftmentsvikt kan gjenkjennes og minimeres, inkludert behovet for jevnlig overvåking av trombocytter og nøytrofile granulocytter med jevnlige blodprøver til de har returnert til et trygt nivå.
- Forklare at det er en teoretisk risiko for genredigeringsrelatert onkogenese, og behovet for årlig overvåking.
- Forklare at i tilfeller med nøytrofil engraftmentsvikt etter behandling med Casgevy, vil nødbehandling med umodifiserte celler bli infundert og pasienten vil ikke få fordelene av Casgevy, men likevel være eksponert for de mulige langsiktige risikoene.
- Underrette om å snakke med helsepersonell ved tegn på lave trombocyttverdier: kraftig hodepine, unormale blåmerker, langvarig blødning, eller blødning uten skader (som neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin, avføring eller oppkast, eller opphosting av blod).
- Underrette pasienten om å snakke med helsepersonell ved tegn på lave nøytrofilverdier: feber, frysninger eller infeksjoner.
- Da blodkreft er en teoretisk risiko, underrette pasienten om å snakke med helsepersonell ved tegn på fatigue, uforklarlig feber, svetting om natten, uforklarlig vekttap, hyppige infeksjoner, kortpustethet eller hevelse i lymfekjertler.
- Pasienten får et pasientkort som skal vises til lege eller sykepleier ved legetimer.
- Informasjon om det er begrenset informasjon om langsiktige effekter av Casgevy, og viktigheten av å delta i den registerbaserte studien for langsiktig oppfølging i 15 år.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere karakterisere langtidssikkerhet og -effekt av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) eller alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene fra en studie basert på data fra et register, i henhold til en godkjent protokoll.	31. desember 2043

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra studie 111, en fase 1/2/3-studie som evaluerer sikkerhet og effekt av en enkeltdose eksagamglogenautotemcel hos forsøkspersoner med transfusjonsavhengig betatalassemi.	31. august 2026

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra studie 121, en fase 1/2/3-studie for å evaluere sikkerhet og effekt av en enkeltdose eksagamglogenautotemcel hos forsøkspersoner med alvorlig SCD.	31. august 2026
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra studie 151, en fase 3-studie for å evaluere sikkerhet og effekt av en enkeltdose eksagamglogenautotemcel hos pediatriske pasienter med alvorlig SCD i alderen 2 til 11 år.	31. desember 2027
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) eller alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn interimresultatene fra studie 161, en fase 3b-studie for å evaluere effekt og sikkerhet av en enkeltdose eksagamglogenautotemcel hos forsøkspersoner med TDT eller alvorlig SCD.	31. desember 2027
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra studie 171, en fase 3-studie for å evaluere sikkerhet og effekt av en enkeltdose eksagamglogenautotemcel hos forsøkspersoner med alvorlig SCD, β^S/β^C-genotype.	30. juni 2032
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) eller alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn interimresultatene fra en studie basert på data fra et register, i henhold til en godkjent protokoll.	Interimrapport: 31. desember 2027 Progresjons-rapporter: ved årlig fornyelse
For å bekrefte effekt og sikkerhet av eksagamglogenautotemcel hos pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi (TDT) eller alvorlig sigdcellesykdom (SCD) fra 12 år og oppover, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn interimresultatene fra studie 131, en åpen langtidsoppfølgingsstudie som evaluerer sikkerhet og effekt av eksagamglogenautotemcel i 15 år hos forsøkspersoner med TDT eller alvorlig SCD som fikk behandling med eksagamglogenautotemcel i tidligere kliniske studier.	Interimrapporter: 31. august 2026 og 31. august 2029

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 - 13 × 10^6 celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
eksagamglogenautotemcel ($CD34^+$-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane $CD34^+$-celler redigert i den erytroidspesifikke enhancer-regionen av *BCL11A*-genet.
Hvert hetteglass inneholder 4 - 13 × 10^6 celler/ml.
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

CryoStor CS5 (inneholder dimetylsulfoksid og dekstran 40). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon
1,5 til 20 ml per hetteglass
Se partiinformasjonsarket for antall hetteglass og $CD34^+$-celler per hetteglass for denne pasienten.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hetteglass oppbevares i esken ved ≤ -135 °C til de er klare til tining og administrering. Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidler inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1787/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasient-ID:
Fornavn:
Etternavn:
Pasientens DOB:
COI-ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Casgevy 4 - 13 × 10^6 celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
eksagamglogenautotemcel ($CD34^+$-celler)
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasient-ID:
Fornavn:
Etternavn:
Pasientens DOB:
COI-ID:
Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 til 20 ml per hetteglass
Se partiinformasjonsark for antall hetteglass og $CD34^+$-celler per hetteglass for denne pasienten.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ PARTIINFORMASJONSARKET (LIS) SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Casgevy 4 - 13 × 10^6 celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
eksagamglogenautotemcel ($CD34^+$-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane $CD34^+$-celler redigert i den erytroidspesifikke enhancer-regionen av *BCL11A*-genet.
Hvert hetteglass inneholder 4 - 13 × 10^6 celler/ml.
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER, OG LEGEMIDDELDOSE

Informasjon om medfølgende parti(er):

Lot-nummer	**COI**	**SEC**	**DIN** (angi alle høstingene)	**Antall hetteglass**	**Totalt volum** (ml)	**Konsentrasjon** (× 10^6 celler/ml)	**Totalt antall CD34+-celler** (× 10^6)

	Antall hetteglass for dose	**Dose** (× 10^6 $CD34^+$ celler/kg)
Totalt		

Sprøyteetikett(er) som inngår i denne pakningen: [Én sprøyteetikett skrevet ut til hvert hetteglass]

Pasient-ID: Fornavn: Etternavn: Pasientens DOB: COI-ID: Lot

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta vare på dette dokumentet, og ha det tilgjengelig når administrasjon av Casgevy forberedes.
Kun til autolog bruk.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglassene i esker ved ≤ -135 °C til legemidlet er klart for å tines og administreres. Når dosen består av flere hetteglass, skal ett hetteglass tines og administreres om gangen. Når legemidlet er tinet, skal det ikke fryses på nytt.

7. UTLØPSDATO OG ANNEN PARTISPESIFIKK INFORMASJON

EXP:

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

SEC:
Pasient-ID:
Fornavn:
Etternavn:
Pasientens DOB:
COI-ID:
DIN:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1787/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten eller pleieren

Casgevy 4 - 13 × 10^6 celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
eksagamglogenautotemcel ($CD34^+$-celler)

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Casgevy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Casgevy
3. Hvordan Casgevy lages og blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Casgevy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Casgevy er og hva det brukes mot

Hva Casgevy er
Casgevy er et genterapiprodukt som inneholder virkestoffet eksagamglogenautotemcel.

Casgevy er laget spesifikt for deg ved bruk av dine egne blodstamceller. Blodstamceller kan forvandles til andre blodceller, deriblant røde blodceller, hvite blodceller og blodplater. Disse cellene tas ut fra ditt blod, modifiseres genetisk og blir gitt tilbake til deg som en transplantasjon på et sykehus.

Hva Casgevy brukes mot
Casgevy brukes til å behandle:
- **personer fra 12 år og oppover med betatalassemi** som trenger jevnlige blodtransfusjoner (transfusjonsavhengig talassemi, TDT). Personer med TDT lager ikke nok hemoglobin, et protein i blodet som frakter oksygen rundt om i kroppen, på grunn av en genskade. Dette forårsaker blodmangel (anemi), slik at de trenger jevnlige blodtransfusjoner.
- **personer fra 12 år og oppover med sigdcellesykdom (SCD)** som har hyppige smertefulle kriser (kalt vasookklusive kriser eller VOC). Pasienter med SCD har en annen type hemoglobin (sigdcellehemoglobin eller HbS) enn andre mennesker på grunn av en genskade. HbS gir unormale sigdformede røde blodceller, som kleber seg sammen og ikke beveger seg fritt gjennom blodårer. Dette kan blokkere blodkarene og forårsake VOC.

Slik virker Casgevy
Casgevy virker ved å øke produksjonen av en spesiell type hemoglobin kalt hemoglobin F (*føtalt hemoglobin* eller HbF). Når man har mer HbF, forbedres produksjonen av og funksjonen til de røde blodcellene. På grunn av dette er det mulig at personer med TDT ikke trenger blodtransfusjoner og at personer med sigdcellesykdom ikke får vasookklusive kriser.

2. Hva du må vite før du får Casgevy

Du må ikke få Casgevy

- **dersom du er allergisk overfor eksagamglogenautotemcel** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet listet opp i avsnitt 6).
- **dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene** i legemidlene du får for å klargjøre deg til behandling med Casgevy (se avsnitt 3).

Fortell legen umiddelbart hvis noe av dette gjelder for deg eller du er usikker. Behandlingen vil ikke bli gitt til deg dersom du er allergisk overfor noen av disse legemidlene.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller sykepleier før du får Casgevy.

Før behandling med Casgevy:

- Du vil få **to andre typer legemidler** før du får Casgevy. Se avsnitt 3 for mer informasjon om disse legemidlene.
    - **Mobiliseringslegemidler** for å flytte blodstamceller fra benmargen din inn i blodstrømmen, slik at de kan tas ut ("høstes") for å lage Casgevy. Dette trinnet vil ta 2–6 dager.
    - **Kondisjoneringslegemiddel** blir gitt til deg rett før du får Casgevy. Dette lager plass i benmargen hvor nye blodceller kan vokse etter behandling med Casgevy.
- Legen vil diskutere den **mulige innvirkningen av kondisjoneringslegemidlet på fertilitet**. Se "*Fertilitet hos menn og kvinner*" nedenfor.
- Hos personer med SCD kan det være vanskeligere å flytte blodstamceller fra benmargen, og dermed å høste dem, sammenlignet med personer med TDT. Flere mobiliseringer og høstinger kan derfor være nødvendig hos personer med SCD enn hos personer med TDT.

Etter behandling med Casgevy:

- Du vil ha færre blodceller i en stund, til Casgevy begynner å virke i benmargen din.
  Dette inkluderer
    - Lave nivåer av blodplater (celler som hjelper blodet med å levre seg). Lave nivåer av blodplater kan forårsake blødning.
      Fortell legen omgående dersom du har noen av disse tegnene på lave blodplatenivåer: kraftig hodepine, unormal blødning eller blødning uten skader, for eksempel neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin, avføring eller oppkast, eller opphosting av blod.
    - Lave nivåer av nøytrofiler (en type hvite blodceller som vanligvis forhindrer infeksjoner). Lave nivåer av nøytrofiler øker sannsynligheten for infeksjoner.
      Fortell legen omgående dersom du har noen av disse tegnene på lave blodcellenivåer: feber, frysninger eller andre tegn på infeksjoner, slik som sår hals, hoste eller kortpustethet, smerte eller svie ved vannlating, hyppigere vannlating eller diaré.

- Legen vil overvåke nivåene av blodceller og gi deg behandling etter behov. Legen vil fortelle deg når blodplatene og nøytrofilene dine er tilbake på trygge nivåer.

- Legen vil overvåke nivåene dine av blodceller og din allmenntilstand for å hjelpe forskere med å forstå de langsiktige effektene av Casgevy.

- Hos noen pasienter kan hemoglobinnivået være lavere enn normalt forventet for deres alder og kjønn.

- Etter behandling med Casgevy er det en teoretisk risiko for blodkreft (myelodysplasi, leukemi eller lymfom), selv om dette ikke er sett i kliniske studier med Casgevy. Legen vil overvåke deg minst én gang i året i 15 år for tegn på blodkreft.

- Innholdsstoffene i Casgevy kalt dimetylsulfoksid (DMSO), dekstran 40 og Cas9 kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Legen eller sykepleieren vil overvåke deg for tegn og symptomer på en allergisk reaksjon både under og etter behandling med Casgevy. Se også avsnitt 2 "Casgevy inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)".

- Etter behandling med Casgevy, **skal du ikke donere** blod, organer, vev eller celler.

- Casgevy er testet for tilstedeværelse av smittefarlige mikrober, men det er fremdeles en liten risiko for infeksjon. Legen eller sykepleieren vil overvåke deg for tegn og symptomer på infeksjon og gi behandling etter behov.

Casgevy lages av dine egne celler og vil kun bli gitt til deg. Informasjon om cellebaserte legemidler skal lagres i 30 år på sykehuset der du får behandling. Informasjonen de tar vare på inkluderer navnet ditt, navnet på legemidlet og partinummeret/-numrene av Casgevy som du fikk.

Hvis behandling med Casgevy ikke kan fullføres eller mislykkes
Hvis Casgevy ikke kan gis etter kondisjoneringslegemidlet eller hvis de modifiserte blodstamcellene ikke begynner å virke i kroppen, kan legen beslutte å gi deg en injeksjon i en vene som inneholder redningscellene (dine egne opprinnelige og ubehandlede blodstamceller) som høstes og lagres før behandlingen startes (se avsnitt 3). Hvis du får redningsceller, vil du ikke få fordeler av behandlingen og du vil fremdeles trenge behandling for enten TDT eller SCD.

Barn under 12 år
Casgevy skal ikke gis til barn under 12 år. Det er ikke kjent enda om Casgevy er sikkert og effektivt hos disse barna.

Andre legemidler og Casgevy
Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har bruk teller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke ta legemidler som fjerner jern fra kroppen (chelateringsmidler, slik som deksteroksamin, deferipron og/eller deferasiroks) i minst 7 dager før du får kondisjoneringslegemidlet. Legen din vil fortelle deg om og når du kan starte med disse legemidlene etter behandling med Casgevy.

Ta ikke andre legemidler for sigdcellesykdom (for eksempel hydroksyurea/hydroksykarbamid, krizanlizumab eller vokselotor) i minst 8 uker før du får mobiliserings- og kondisjoneringslegemidler. Legen vil fortelle deg om og når du skal starte med disse legemidlene etter behandlingen med Casgevy.

Vaksiner kalt "levende vaksiner" skal ikke gis de siste 6 ukene før kondisjoneringslegemidlet brukes for å klargjøre til Casgevy-behandling, eller etter behandlingen mens immunsystemet ditt (kroppens forsvarssystem) gjenopprettes. Snakk med legen hvis du må ha noen vaksinasjoner.

Graviditet
Denne behandlingen skal ikke gis under graviditet på grunn av de mulige effektene av kondisjoneringslegemidlet. Effektene av Casgevy på gravide kvinner er ikke kjent. Snakk med legen din om graviditet etter mottak av Casgevy.

Snakk med legen umiddelbart dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid etter behandling med Casgevy**.**

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, **vil du få en graviditetstest** før du starter mobiliserings- og kondisjoneringslegemidlene for å forsikre at du ikke er gravid.

Prevensjon hos menn og kvinner
Hvis du er en kvinne som kan bli gravid eller en mann som er i stand til å unnfange et barn, **må du bruke en effektiv prevensjonsmetode** fra starten av mobiliseringsbehandlingen og **i minst 6 måneder** etter mottak av Casgevy. Snakk med legen om hvilke prevensjonsmetoder som er egnet.

Amming
Amming bør stanses under kondisjonering på grunn av de mulige effektene av kondisjoneringslegemidlet. Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Casgevy kan gå over i morsmelken. Legen vil diskutere med deg fordelene av amming for barnet i forhold til mulige risikoer ved behandling.

Fertilitet hos menn og kvinner
Det kan hende at du ikke kan bli gravid eller er i stand til å unnfange et barn etter at du har fått kondisjoneringslegemidlet. **Du bør diskutere alternativene dine med legen før behandlingen.** Disse kan inkludere å lagre reproduktivt materiale (for eksempel egg, sæd) som skal brukes på et senere tidspunkt.

Kjøring og bruk av maskiner
Mobiliserings- og kondisjoneringslegemidlene som brukes før behandling med Casgevy kan forårsake svimmelhet og tretthet. Hvis du føler deg svimmel, trett eller uvel, skal du ikke kjøre, bruke maskiner eller delta i aktiviteter der du må være årvåken.

Casgevy inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)
Dette legemidlet inneholder omtrent 5,3–70 mg natrium (finnes i bordsalt) per hetteglass. Dette tilsvarer 0,3–4 % av WHOs maksimale daglige inntak av natrium for en voksen person. Det totale antallet hetteglass som utgjør en dose, varierer fra pasient til pasient.

Dette legemidlet inneholder omtrent 50 mg DMSO per ml. Se avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler".

3. Hvordan Casgevy lages og blir gitt

Casgevy blir gitt kun én gang.

Casgevy kan bare bli gitt på et autorisert behandlingssenter (spesialisert sykehus) av leger med erfaring i stamcelletransplantasjoner og behandling av pasienter med blodlidelser som TDT og SCD.

TRINN 1: Før behandling med Casgevy vil en lege gi deg et **mobiliseringslegemiddel**. Dette legemidlet flytter blodstamceller fra benmargen din og inn i blodstrømmen. Cellene høstes deretter i en maskin som separerer de ulike blodcellene (dette kalles *aferese*). Hele trinnet kan skje mer enn én gang. Hvert høstingstrinn tar omtrent én uke.

"Redningsceller" blir også høstet og oppbevart på sykehuset. Dette er dine eksisterende blodstamceller og holdes ubehandlet i tilfelle det oppstår et problem i behandlingsprosessen. Se ovenfor i avsnitt 2, "*Hvis behandling med Casgevy ikke kan fullføres eller mislykkes*".

TRINN 2: Blodstamcellene dine vil deretter bli sendt til produksjonsstedet der de **brukes til å lage Casgevy**. Det kan ta opptil 6 måneder fra tidspunktet cellene høstes for å fremstille og teste Casgevy før det sendes tilbake til legen din.

TRINN 3: Like før stamcelletransplantasjonen vil legen gi deg et **kondisjoneringslegemiddel** på sykehuset. Dette trinnet tar ca. 2 til 6 dager og vil klargjøre deg til behandlingen ved å fjerne celler fra benmargen, slik at de kan erstattes med de modifiserte cellene i Casgevy. Når du har fått dette legemidlet vil antall blodceller synke til svært lave nivåer (se avsnitt 4). På dette tidspunktet vil du bli værende på sykehuset til infusjonen av Casgevy er fullført.

TRINN 4: Ett eller flere hetteglass av Casgevy vil bli gitt som en injeksjon i en vene gjennom et sentralt venekateter. Et sentralt venekateter er et tynt, fleksibelt rør som legen fører inn i en stor vene for å få tilgang til blodbanen. Risikoene ved katetre er infeksjoner og dannelse av blodpropp. Legen og sykepleiere vil overvåke deg for eventuelle komplikasjoner av det sentrale venekateteret. Det kan ta noen få timer å gi hele injeksjonen. Etter at du har fått Casgevy vil du bli værende på sykehuset slik at helsepersonellet som tar seg av deg kan overvåke bedringen din nøye. Dette kan ta omtrent 2 måneder, men tidene kan variere. En lege kan avgjøre når du kan dra hjem.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med lege eller sykepleier om mulige bivirkninger.

Noen bivirkninger er forbundet med mobiliseringslegemidlet og kondisjoneringslegemidlet. Du bør også lese pakningsvedlegget for disse legemidlene.

Følgende alvorlige bivirkninger kan forekomme i løpet av de første dagene eller ukene etter behandling, men kan også utvikles mye senere.

- Smerter oppe til høyre i magen under ribbena, gulfarging i øyne eller hud, rask vektøkning, opphovning i armer, ben og mage, og pustevansker.
  Dette kan være tegn på en alvorlig levertilstand kalt venookklusiv sykdom.
- Kraftig hodepine, unormale blåmerker, langvarig blødning eller blødning uten skader, for eksempel neseblødning, blødning fra tannkjøttet, blod i urin, avføring eller oppkast, eller opphosting av blod.
  Dette kan være tegn på trombocytopeni, lave nivåer av blodplater, noe som kan redusere blodets evne til å levre seg og eventuelt medføre blødning.
- Feber, frysninger eller infeksjoner.
  Dette kan være tegn på nøytropeni, lave nivåer av hvite blodceller, kalt nøytrofiler, som bekjemper infeksjoner.

Fortell legen omgående hvis du får noen av bivirkningene ovenfor.

<u>Andre bivirkninger som forekommer med mobiliseringslegemidlet og cellehøsting</u>

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- kvalme
- oppkast
- hodepine
- magesmerter
- smerter i muskler eller skjelett

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungetilstand med symptomer som plutselige brystsmerter, feber, pustevansker og tegn på væskeansamling i lungene sett på røntgen, som oppstår ved sigdcellesykdom (akutt brystsyndrom)
- smertefull sigdcellekrise (sigdcelleanemi med krise)
- feber
- høye nivåer av hvite blodceller (leukocytose)
- diaré
- smerter i munnen og halsen
- nummenhet i munnen
- leddsmerter
- generelle smerter
- tretthet
- lave blodnivåer av kalium (hypokalemi)

- lave blodnivåer av magnesium (hypomagnesemi)
- høye blodnivåer av fosfat (hyperfosfatemi)

Andre bivirkninger som forekommer med kondisjoneringslegemidlet

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)
- feber i en periode med lavt antall nøytrofiler (en type hvite blodceller) (febril nøytropeni)
- lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- lave nivåer av lymfocytter, en type hvite blodceller (lymfopeni)
- lave nivåer av hvite blodceller (leukopeni)
- lave blodnivåer av kalium (hypokalemi)
- høye blodnivåer av fosfat (hyperfosfatemi)
- lave blodnivåer av magnesium (hypomagnesemi)
- lave blodnivåer av fosfat (hypofosfatemi)
- væskeansamling
- hodepine
- feber
- tretthet
- neseblødning
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- betennelse i magesekkens slimhinner
- forstoppelse
- diaré
- smerter i munnen og halsen
- betennelse i slimhinnene, slik som tannkjøttet (mukositt)
- nedsatt matlyst
- vektnedgang
- smerter i muskler eller skjelett
- tørr hud
- avflassende hud
- misfarging av hud og negler
- små røde flekker under huden
- utslett
- håravfall (*alopesi*)
- høye blodnivåer av *bilirubin*, et nedbrytningsprodukt av røde blodceller, som kan forårsake gulfarging av hud og øyne (hyperbilirubinemi)
- økte blodnivåer av et leverenzym (alaninaminotransferase)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- gruppe av lungebetennelsesliknende symptomer, slik som feber, frysninger, hoste og pusteproblemer, som oppstår uten tegn på infeksjon i lungene (idiopatisk pneumonisyndrom)
- manglende evne i lungene til å tilføre oksygen til blodet (respirasjonssvikt)
- pustevansker
- infeksjon i blodet (sepsis)
- infeksjon i blodet forårsaket av bakterien Klebsiella (Klebsiella sepsis)
- infeksjon i lungene (pneumoni)
- infeksjon i forårsaket av en sopp (oral candidiasis)
- infeksjon i hårsekkene (follikulitt)
- økt puls (takykardi)
- forhøyede blodnivåer av leverenzymer (aspartataminotransferase, gammaglutamyltransferase)

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- lave oksygennivåer i blodet (hypoksi)
- forstørret lever
- forstørret milt
- nerveskade i armer og/eller ben som forårsaker smerter eller nummenhet, svie og kribling (perifer nevropati)
- nerveproblemer som forårsaker smerter eller nummenhet, svie og kriblende fornemmelse (perifer sensorisk nevropati)
- nervesmerter
- problemer med smakssans
- tåkesyn
- tørre øyne
- hetetokter
- hoste
- fordøyelsesproblemer
- sykdom hvor magesyre stiger opp fra magesekken til spiserøret (gastroøsofageal reflukssykdom)
- blødning i tannkjøttet (gingivalblødning)
- sår hals
- svelgevansker
- betennelse i tykktarmen, som forårsaker smerter og diaré (kolitt)
- betennelse i spiserøret (øsofagitt)
- blod i oppkast
- endetarmsblødning
- betennelse i mage og tarm
- munnsår
- generelle smerter
- smertefull vannlating
- blod i urinen
- uteblitt menstruasjon
- blødning mellom menstruasjoner
- uregelmessig menstruasjon
- smerter i vulva og skjeden
- tidlig overgangsalder
- vektøkning
- blåmerker
- kløe
- rødhet i huden
- kutt eller skrubbsår på huden
- lavt nivå av alle typer blodceller (pancytopeni)
- lavt nivå av retikulocytter, en type umodne røde blodceller (retikulocytopeni)
- blødning i et område i hjernen involvert i balanse og koordinasjon (blødning i lillehjernen)
- unormal væskeansamling rundt hjernen og ryggmargen (hydrocefali)
- lavt nivå av albumin, et blodprotein (hypoalbuminemi)
- lavt blodnivå av kalsium (hypokalsemi)
- leddsmerter
- lengre blodlevringstid
- høyere nivå av en indikator på betennelse (C-reaktivt protein)
- lengre tid før de transplanterte cellene begynner å vokse og produsere normale blodceller (forsinket engraftment)

Andre bivirkninger som forekommer med Casgevy

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- sykdom i immunsystemet (hemofagocytisk lymfohistiocytose) hvor typer av hvite blodceller (histiocytter og lymfocytter) ansamles i organer, noe som forårsaker økt betennelse og vevsødeleggelse. Symptomer kan inkludere feber som ikke skyldes infeksjon og ikke responderer på antibiotika, forstørret lever og/eller milt, hudutslett, pustevansker, hyppige blåmerker, lavt blodtrykk, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer
- pustevansker, som kan kreve oksygen for å hjelpe deg med å puste, av og til med smerter i brystet, feber, frysninger eller hoste (akutt lungesviktsyndrom)
- gruppe av lungebetennelsesliknende symptomer, slik som feber, frysninger, hoste og pusteproblemer, som oppstår uten tegn på infeksjon i lungene (idiopatisk pneumonisyndrom)
- økt puls (takykardi)
- lave nivåer av røde blodceller (anemi)
- lave nivåer av hvite blodceller (leukopeni)
- lave blodnivåer av kalsium (hypokalsemi)
- hodepine
- fornemmelser som nummenhet, kribling og stikking (parestesi)
- neseblødning
- utslett
- små blodflekker under huden
- feber
- frysninger
- lengre tid før de transplanterte cellene begynner å vokse og produsere normale blodceller (forsinket engraftment)
- hendelser som frysninger og økt puls på tidspunktet du får Casgevy (infusjonsrelaterte reaksjoner)

Fortell det til lege eller sykepleier hvis du får noen av disse bivirkningene. **Fortell lege eller sykepleier omgående** hvis noen av disse bivirkningene forverres.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Casgevy

Påfølgende informasjon er bare beregnet på leger og sykepleiere.

Siden dette legemidlet vil bli administrert av en kvalifisert lege eller sykepleier, er denne personen ansvarlig for riktig oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for riktig avhending.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten.

Oppbevares nedfryst ved høyst -135 °C i opptil to år. Hetteglassene skal oppbevares i esken til de er klare til tining. Tin ett hetteglass om gangen. Skal ikke tines før alt er klart til infusjon. Skal ikke fryses på nytt etter tining. Etter tining skal legemidlet oppbevares ved romtemperatur (20 °C til 25 °C) og infunderes i løpet av 20 minutter.

Dette legemidlet inneholder blodceller fra mennesker. Ubrukt legemiddel samt avfall må kastes etter lokale retningslinjer for håndtering av materiale innhentet fra mennesker.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Casgevy
- Virkestoff er eksagamglogenautotemcel. Hver ml Casgevy inneholder 4–13 × 10^6 celler (blodstamceller).
- Andre innholdsstoffer er en oppløsning som brukes til å bevare frosne celler, som inneholder natrium, dimetylsulfoksid (DMSO) og dekstran 40. Se avsnitt 2, "Hva du må vite før du får Casgevy".

Hvordan Casgevy ser ut og innholdet i pakningen

Casgevy er en halvgjennomsiktig infusjonsvæske, dispersjon. Casgevy leveres i hetteglass som inneholder 1,5 ml til 20 ml. Ett eller flere hetteglass er pakket inn i en eske. Én eske kan inneholde opptil 9 hetteglass. Antallet hetteglass er spesifikt for hver pasients dose. Dosen kan bestå av flere hetteglass og esker.

Ditt navn og fødselsdato, samt kodet informasjon som identifiserer deg som mottaker, skrives ut på hver eske og hvert hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): https://www.ema.europa.eu.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Kun til helsepersonell

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Casgevy er utelukket beregnet for autolog bruk. Ikke ta prøve av, endre eller bestrål legemidlet. Stråling kan føre til inaktivering av legemidlet.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Casgevy, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Mottak og oppbevaring av Casgevy

- Casgevy sendes til behandlingsstedet i en frysebeholder.
- Bekreft pasientidentifikatorene på produktetiketten(e) og partiinformasjonsarket (LIS).
- Oppbevar i dampfasen av flytende nitrogen ved ≤ -135 °C til det er klart for tining og administrering.

Klargjøring før administrasjon

- Koordiner tidspunktene for tining og infusjon av Casgevy. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttidspunktet for tiningen slik at Casgevy er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar, siden Casgevy skal administreres i løpet av 20 minutter etter tining av hetteglasset. Tin og infunder ett hetteglass om gangen.
- Før tining må du bekrefte at pasientens identitet samsvarer med pasientinformasjonen på hetteglasset med Casgevy. Casgevy-hetteglassene skal ikke tines hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.
- En dose med Casgevy kan befinne seg i ett eller flere kryokonserverte pasientspesifikke hetteglass. Redegjør for alle hetteglass og bekreft at hvert hetteglass er innen utløpsdatoen ved bruk av det vedlagte partiinformasjonsarket (LIS).
- Finn frem utstyret som trengs for å tine og trekke opp legemidlet fra hetteglassene. Med unntak av vannbadet er dette utstyret beregnet for engangsbruk. Hent frem tilstrekkelig utstyr for hvert hetteglass som skal administreres:
    - Vannbad
    - Alkoholservietter
    - Hetteglassadapter (for å muliggjøre nålefri opptrekking)
    - 18 mikron filter i rustfritt stål
    - 30 ml luer lock-sprøyte
    - Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (5 til 10 ml påkrevd for hvert hetteglass)
    - 10 ml luer lock-sprøyte for skylling med natriumkloridoppløsning

Tining av Casgevy-hetteglass

- Når dosen består av flere hetteglass, skal ett hetteglass tines og administreres om gangen. Når et hetteglass tines, må de gjenværende hetteglassene kryokonserveres ved ≤ -135 °C.
- Tin hvert hetteglass ved 37 °C ved bruk av et vannbad. Påse at temperaturen i vannbadet ikke overskrider 40 °C.
- Tin hvert hetteglass ved å holde i halsen av hetteglasset og varsomt ryste det med og mot klokken. Dette kan ta mellom 10 til 15 minutter. Ikke la hetteglasset være uten tilsyn mens det tines.
- Tiningen er fullført når iskrystaller ikke lenger er synlig i hetteglasset.
- Ta hetteglasset ut av vannbadet omgående etter tining.

- Det tinede legemidlet skal se ut som en delvis gjennomsiktig cellesuspensjon uten fremmedpartikler.
- Infunder innen 20 minutter etter tining.
- Et tinet legemiddel skal ikke fryses på nytt.

Administrering av Casgevy

Casgevy er kun til autolog bruk. Pasientens identitet må stemme overens med pasientidentifikatorene på Casgevy-hetteglassene. Casgevy skal ikke infunderes dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

En pasientdose kan bestå av flere hetteglass. Alle hetteglass skal administreres. Hele volumet i hvert utleverte hetteglass skal infunderes. Hvis mer enn ett hetteglass er utlevert, **skal hvert hetteglass administreres i sin helhet før man fortsetter med tining og infusjon av neste hetteglass.**

1. Koble til hetteglassadapteren og filteret

- Fjern avtrekkingsfliken fra hetten av hetteglasset. Rengjør skilleveggen med alkoholserviett.
- Fjern hetten på adapterspissen.
- Skyv adapteren inn i hetteglassets skillevegg ved å trykke jevnt med tommel og pekefinger på begge hender til du hører et klikk.
- Trekk opp adapteren til du kjenner at den låses.
- Fest filteret til hetteglassadapteren.

2. Trekke opp Casgevy fra hetteglasset

- Fest en tom 30 ml sprøyte til filteret.
- Trekk opp hele volumet i hetteglasset.
- Fjern den legemiddelfylte sprøyten fra filteret og sett til side.
- Trekk opp 5–10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning i den tomme 10 ml sprøyten.
- Fest den natriumkloridfylte sprøyten til filteret.
- Injiser natriumkloridløsningen og fjern den tomme sprøyten fra filteret. Kast den tomme sprøyten.
- Fest den legemiddelfylte sprøyten til filteret.
- Trekk hetteglassets innhold opp i produktsprøyten og fjern sprøyten fra filteret.
- Den valgfrie produkt-/pasientidentifikatoretiketten kan rives av partiinformasjonsarket (LIS) og festes til sprøyten.

3. Administrering av Casgevy via et sentralt venekateter

- Casgevy skal administreres innen 20 minutter etter tining av legemidlet.
- Pasientens identitet skal bekreftes av to personer ved sengen før infusjon av hvert hetteglass.
- Casgevy administreres som en intravenøs bolus.
- Totalvolumet av Casgevy som administreres i løpet av én time, skal ikke overskride 2,6 ml/kg.
- Bruk ikke et innebygd filter ved infusjon av Casgevy.
- Etter administrering av hvert hetteglass med Casgevy, skal hovedslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Gjenta trinnene ovenfor for hvert gjenværende hetteglass.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Casgevy, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Casgevy (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.