

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Casgevy (exagamglogen autotemcel) är en genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) redigerade *ex vivo* med CRISPR/Cas9 i den erytroidspecifika enhancerregionen av *BCL11A*-genen.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik injektionsflaska av Casgevy innehåller exagamglogen autotemcel bestående av en tillverkningsprocessberoende koncentration av en cellpopulation berikad med genetiskt modifierade autologa CD34⁺-celler. Läkemedlet är förpackat i en eller flera injektionsflaskor som sammanlagt innehåller en dispersion för infusion med $4-13 \times 10^6$ celler/ml av en viabel CD34⁺-berikad cellpopulation suspenderade i en kryokonserveringslösning.

Varje injektionsflaska innehåller 1,5–20 ml infusionsvätska, dispersion.

Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive antalet injektionsflaskor (se avsnitt 6) som ska administreras, visas i informationsbladet om tillverkningsprocessen placerat inuti locket till kryobehållaren som används för transport.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 50 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per milliliter.

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per milliliter.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En genomskinlig celldispersion för infusion, fri från främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Betatalassemi

Casgevy är avsett för behandling av transfusionsberoende betatalassemi hos patienter i åldern 12 år och äldre för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.

Sicklecellsjukdom

Casgevy är avsett för behandling av svår sicklecellsjukdom hos patienter i åldern 12 år och äldre med återkommande vasooklusiva kriser för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och ingen HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller är tillgänglig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Casgevy måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik av en läkare som har erfarenhet av HSCT och behandling av patienter med betahemoglobinopati och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

Innan mobilisering, aferes och myeloablativ konditionering inleds, kontrollera att HSCT är lämpligt för patienten.

Dosering

Casgevy är avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsdos som innehåller infusionsvätska, dispersion av viabla CD34⁺-celler i en eller flera injektionsflaskor.

Den lägsta rekommenderade dosen av Casgevy är 3×10^6 CD34⁺-celler/kg kroppsvikt.

Se det medföljande informationsbladet om tillverkningsatsen för ytterligare information avseende dosen.

Mobilisering och aferes

Patienterna måste genomgå mobilisering av hematopoetiska CD34⁺-stam- och progenitorceller följt av aferes för att isolera CD34⁺-cellerna för tillverkning av läkemedlet.

Maximera skörden av CD34⁺-celler för läkemedelstillverkning under varje mobiliserings- och aferescykel. Utför cellskörd för läkemedelstillverkning två dagar i följd per cykel, om patienten tolererar det kliniskt. Ett totalt cellskörds mål på minst 20×10^6 CD34⁺-celler/kg rekommenderas för läkemedelstillverkning. Skördade celler ska skickas till läkemedelstillverkning även om det totala cellskörds målet inte uppnås. Dessutom måste minst 2×10^6 CD34⁺-celler/kg skördas för att ha omodifierade räddningsceller i reserv. Vid behov kan en tredje dag av cellskörd läggas till för att erhålla räddningsceller att ha i reserv.

Om den minsta dosen av Casgevy inte uppnås efter inledande läkemedelstillverkning, måste patienten genomgå ytterligare cykler av mobilisering och aferes för att fler celler ska erhållas för ytterligare läkemedelstillverkning. Det måste gå minst 14 dagar mellan varje mobiliserings- och aferescykel.

Reservskörden på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av omodifierade räddningsceller måste skördas från patienten och kryokonserveras före myeloablativ konditionering och infusion av Casgevy.

De omodifierade cellerna kan behövas för rescue-behandling under något av följande förhållanden: nedsatt kvalitet på Casgevy efter start av myeloablativ konditionering och före infusion av Casgevy; funktionssvikt hos neutrofiltransplantat; transplantatförlust efter infusion av Casgevy.

Se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den mobiliseringsregim som använts i den kliniska studien. Se produktresumén för mobiliseringsläkemedlet/-medlen före behandling med Casgevy.

Betatalassemi

Före aferesproceduren rekommenderas att patienterna får erytrocyttransfusioner med målet att bibehålla en koncentration av totalt hemoglobin (Hb) på ≥ 11 g/dl.

Sicklecellsjukdom

Före aferes rekommenderas att patienterna får utbyte av erytrocyter eller enkel transfusion (enkla transfusioner) med målet att bibehålla nivåer av hemoglobin S (HbS) på < 30 % av totalt Hb samtidigt som koncentrationen av totalt Hb på ≤ 11 g/dl bibehålls.

Sjukdomsmodifierande behandlingar (t.ex. hydroxiurea/hydroxikarbamid, krizanlizumab, voxelotor) måste sättas ut 8 veckor före den planerade starten av mobilisering och konditionering.

Granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) får inte administreras för mobilisering hos patienter med sicklecellsjukdom.

Förbehandling (konditionering)

Fullständig myeloablative konditionering måste administreras före infusionen av Casgevy. Konditioneringen får inte påbörjas förrän hela uppsättningen av injektionsflaskor för den fullständiga dosen av Casgevy har mottagits på den auktoriserade behandlingskliniken samt tillgänglighet av reservuppsättningen av omodifierade CD34⁺-celler har bekräftats. Se avsnitt 5.1 för en beskrivning av den konditioneringsregim som använts i den kliniska studien. Se produktresumén för det myeloablative konditioneringsläkemedlet (de myeloablative konditioneringsläkemedlen) före behandlingen.

Betatalassemi

Det rekommenderas att patienterna bibehåller en koncentration av totalt Hb på ≥ 11 g/dl under 60 dagar före den myeloablative konditioneringen.

Sicklecellsjukdom

Det rekommenderas att patienterna får utbyte av erytrocyter eller enkel transfusion (enkla transfusioner) minst 8 veckor innan den myeloablative konditioneringen inleds, med målet att bibehålla nivåer av hemoglobin S (HbS) på < 30 % av totalt Hb samtidigt som koncentrationen av totalt Hb på ≤ 11 g/dl bibehålls. När utbytet av erytrocyter eller de enkla transfusionerna inleds ska sjukdomsmodifierande behandlingar (t.ex. hydroxiurea/hydroxikarbamid, krizanlizumab, voxelotor) sättas ut.

Järnbindande behandling måste avbrytas minst 7 dagar före den myeloablative konditioneringen.

Profylax av krampanfall ska också övervägas. Se produktresumén för det myeloablative konditioneringsläkemedlet som använts för information om läkemedelsinteraktioner.

Profylax av venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktivt syndrom ska övervägas i enlighet med sjukhusets riktlinjer.

Innan den myeloablative konditioneringsregimen inleds ska tillgängligheten till den kompletta uppsättningen injektionsflaskor som utgör dosen av Casgevy och omodifierade räddningsceller kontrolleras. Se informationsbladet om tillverkningssatsen som medföljer läkemedelsleveransen för kontroll av antal injektionsflaskor och den totala dosen Casgevy.

Premedicinering

För att minska risken för infusionsreaktion rekommenderas det att premedicinering med paracetamol och difenhydramin eller motsvarande läkemedel administreras enligt sjukhusets riktlinjer före infusion av Casgevy.

Särskilda populationer

Patienter i åldern 35 år och äldre

Casgevy har inte studerats hos patienter i åldern > 35 år. Säkerheten och effekten för Casgevy för denna population har inte fastställts. Nyttan med behandling för den enskilda patienten ska vägas mot riskerna med HSCT.

Nedsatt njurfunktion

Casgevy har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion, definierad som en uppskattad glomerulär filtrationshastighet på < 60 ml/min/1,73 m². Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Casgevy har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för Casgevy för patienter under 12 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter som är seropositiva för humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV)

Casgevy har inte studerats hos patienter med hiv-1, hiv-2, HBV eller HCV. Utför screening för hiv-1, hiv-2, HBV och HCV och andra smittämnen i enlighet med de lokala riktlinjerna innan cellerna skördas för tillverkning. Casgevy får inte användas hos patienter med aktiv hiv-1, hiv-2, HBV eller HCV.

Patienter med tidigare HSCT

Casgevy har inte studerats hos patienter som tidigare har fått allogen eller autolog HSCT. Behandling med Casgevy rekommenderas inte för dessa patienter.

Administreringssätt

Casgevy är endast avsett för intravenös användning.

Efter att den myeloablativa konditioneringsregimen slutförts måste det gå minst 48 timmar före Casgevyinfusionen. Casgevy måste administreras mellan minst 48 timmar och högst 7 dagar efter den sista dosen myeloablativ konditionering.

Innan Casgevy tinas och administreras måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifter som finns på injektionsflaskan (-flaskorna) med Casgevy och medföljande dokumentation. Även för det totala antalet injektionsflaskor måste patientspecifik information på informationsbladet om tillverkningssatsen säkerställas (se avsnitt 4.4).

Casgevy administreras som intravenös bolus via en central venkateter. Casgevyinfusionen måste slutföras så snart som möjligt och inte mer än 20 minuter efter upptining. Om mer än en injektionsflaska tillhandahålls **måste alla injektionsflaskor administreras**. Hela volymen av varje injektionsflaska måste infunderas.

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Casgevy, se avsnitt 6.6.

Efter administrering av Casgevy

Efter Casgevyinfusionen måste standardrutinerna för övervakning och handläggning av patienter efter HSCT följas, inklusive övervakning av fullständig blodstatus och behov av transfusion.

Blodprodukter som behövs inom de första 3 månaderna efter Casgevyinfusionen måste bestrålas.

Det kan bli nödvändigt att starta om den järnbindande behandlingen efter Casgevyinfusionen. Undvik icke-melosuppressiva järnkelerare under minst 3 månader och melosuppressiva järnkelerare under minst 6 månader efter Casgevyinfusionen. När så är lämpligt kan venesektion användas i stället för järnbindande behandling (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindikationerna för mobiliseringsläkemedlen och de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningarna och försiktighetsåtgärderna för mobiliseringsläkemedlen och de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste beaktas.

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsbeteckningssnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Casgevy är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Casgevy får inte administreras om informationen på produktetiketterna och informationsbladet om tillverkningsbeteckningen inte överensstämmer med patientens identitet.

Överföring av ett smittämne

Även om Casgevy testas för sterilitet, mykoplasma och endotoxiner finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Casgevy måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Överkänslighetsreaktioner

Det finns en risk för överkänslighetsreaktioner med Casgevy, bland annat på grund av Cas9. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan förekomma på grund av dimetylsulfoxid (DMSO) eller dextran 40 i Casgevy. Patienterna ska övervakas noggrant under och efter infusionen. Vitaltecken (blodtryck, hjärtfrekvens och syresättning) och förekomst av eventuella symtom ska övervakas före infusionen och ungefär var 30:e minut från det att den första injektionsflaskan med Casgevy infunderas tills 2 timmar efter att den sista injektionsflaskan med Casgevy har infunderats.

Möjlig funktionssvikt hos neutrofiltransplantat

Funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet är en potentiell risk vid HSCT. Detta definieras som att inläkning av neutrofiltransplantatet inte uppnås efter Casgevyinfusionen och användning av de omodifierade CD34⁺-räddningscellerna krävs. Patienterna måste övervakas med avseende på absolut

neutrofilantal (ANC) och infektioner måste handläggas enligt standardriktlinjerna och den medicinska bedömningen. I händelse av funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet måste patienterna få infusion med CD34⁺-räddningsceller (se avsnitt 4.8).

Fördröjd inläkning av trombocytttransplantat

Längre mediantider till inläkning av trombocytttransplantatet har observerats vid Casgevybehandling jämfört med allogen HSCT. Det finns en ökad risk för blödning tills inläkning av trombocytttransplantatet uppnås.

Patienterna ska övervakas avseende blödning enligt standardriktlinjerna och den medicinska bedömningen. Frekventa mätningar av trombocyt nivåerna måste utföras tills inläkning av trombocytttransplantatet och trombocytåterhämtning har uppnåtts. Bestämning av fullständig blodstatus och annan lämplig testning måste utföras närhelst kliniska symtom som tyder på blödning uppstår (se avsnitt 4.8).

Risk för otillräcklig mobilisering/afes hos patienter med sicklecellsjukdom

Patienter med sicklecellsjukdom kan behöva fler cykler av mobilisering och afes jämfört med patienter med transfusionsberoende betatalassemi och löper högre risk för otillräcklig mobilisering/afes. Se avsnitt 4.2 för det rekommenderade totala CD34⁺-cellskörds målet. Se avsnitt 5.1 för information avseende genomsnittligt antal cykler av mobilisering och afes samt generell utsättningsfrekvens.

Genredigeringsrelaterad onkogenes

Inga fall av myelodysplasi, leukemi eller lymfom har rapporterats i kliniska studier med Casgevy. Det finns en teoretisk risk för onkogenes relaterad till genredigering. Patienter bör övervakas minst årligen (inklusive fullständig blodstatus) i 15 år efter behandlingen med Casgevy. Om myelodysplasi, leukemi eller lymfom upptäcks ska den lokala representanten för innehavaren av godkännandet för försäljning kontaktas för att fastställa lämpliga prover för analys.

Risken för oavsedd ”off target”-redigering i en individs redigerade CD34⁺-celler kan inte uteslutas. Vid en genomsökning av människans genom identifierades ”off target”-redigering vid ett enda variantställe. Varianten identifierades i 3,3 % (3/91) av patientproverna som analyserades (redigerade CD34⁺-celler). ”Off target”-stället som för närvarande har identifierats finns i en intron i en gen som inte uttrycks i hematopoetiska celler, så inga biverkningar förväntas (se avsnitt 5.3).

Immunogenitet

Inga immunmedierade reaktioner har observerats i kliniska studier med Casgevy. Det är inte känt om förbildade antikroppar mot Cas9, inklusive efter en nyligen inträffad infektion med *Streptococcus pyogenes*, kan resultera i immunmedierade reaktioner och/eller clearance av celler med kvarvarande Cas9.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Casgevy får inte donera blod, organ, vävnader och celler för transplantation.

Långtidsuppföljning

Patienter måste kontrolleras årligen (inklusive fullständig blodstatus) i enlighet med standardriktlinjer och medicinsk bedömning. Patienter förväntas delta i en långtidsuppföljning för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Casgevy.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 5,3 till 70 mg natrium i varje injektionsflaska. Det motsvarar 0,3 till 4 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktionen mellan mobiliseringsläkemedlen och de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste beaktas.

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Casgevy förväntas inte interagera med cytokrom P-450-familjen av leverenzymmer eller läkemedelstransportörer.

Hydroxiurea/hydroxikarbamid måste sättas ut minst 8 veckor innan mobilisering och konditionering inleds. Det finns ingen erfarenhet av hydroxiurea/hydroxikarbamid efter Casgevyinfusionen.

Sätt ut voxelotor och krizanlizumab minst 8 veckor innan mobiliseringen och konditioneringen inleds, eftersom dessa läkemedels interaktionspotential med mobiliseringsläkemedel och myeloablativa konditioneringsläkemedel inte är känd.

Järnkelerare måste sättas ut minst 7 dagar innan den myeloablativa konditioneringen inleds på grund av den potentiella interaktionen med konditioneringsläkemedlet. Vissa järnkelerare är myelosuppressiva. Undvik icke-myelosuppressiva järnkelerare under minst 3 månader och myelosuppressiva järnkelerare under minst 6 månader efter Casgevyinfusionen. När så är lämpligt kan venesektion användas i stället för järnbindande behandling.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Casgevy har inte studerats. Som försiktighetsåtgärd rekommenderas ingen vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av konditioneringsbehandlingar, under Casgevybehandling och fram till hematologisk återhämtning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Före varje mobiliseringscykel måste patienten uppvisa ett negativt serumgraviditetstest, och sedan på nytt före den myeloablativa konditioneringen. Det finns otillräckliga exponeringsdata för att ge en exakt rekommendation om preventivmedelsduration efter behandling med Casgevy. Fertila kvinnor och män som kan skaffa barn måste använda en effektiv preventivmetod från det att mobiliseringen inleds till minst 6 månader efter administreringen av den myeloablativa konditioneringen. Se även produktresumén för det myeloablativa konditioneringsläkemedlet.

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av exagamglogen autotemcel hos gravida kvinnor. Inga reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier har utförts på exagamglogen autotemcel för att bedöma om det kan orsaka fosterskador vid administrering till en gravid kvinna. Det är inte känt om exagamglogen autotemcel har potential att överföras till fostret. Casgevy får inte administreras under graviditet på grund av den risk som är förknippad med myeloablativ konditionering. Graviditet efter Casgevyinfusion ska diskuteras med behandlande läkare (se vägledningen om preventivmedel ovan).

Amning

Det är okänt om exagamglogen autotemcel utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammande barnet. Inga data finns tillgängliga.

Se produktresumén för mobiliseringsläkemedlet (mobiliseringsläkemedlen) och det myeloablativa konditioneringsläkemedlet (de myeloablativa konditioneringsläkemedlen) för vägledning om användning under amning. På grund av de potentiella riskerna förknippade med myeloablativ konditionering ska uppehåll med amningen göras under konditioneringen.

Beslutet att amma efter Casgevybehandlingen ska diskuteras med den behandlande läkaren. Fördelen med amning för barnet ska då vägas mot eventuella oönskade händelser av Casgevy eller moderns underliggande tillstånd.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekterna av exagamglogen autotemcel på fertiliteten hos människa. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier. Data finns tillgängliga om infertilitetsrisken vid myeloablativ konditionering. Det rekommenderas därför att om möjligt överväga fertilitetsbevarande alternativ såsom kryokonservering av sperma eller ägg före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Casgevy har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Effekten av mobiliseringsläkemedel och myeloablativa konditioneringsläkemedel på förmågan att framföra fordon och använda maskiner måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Casgevy utvärderades i två öppna, enarmade studier (studie 111 och studie 121) och en långtidsuppföljningsstudie (studie 131), där 97 ungdomar och vuxna med transfusionsberoende betatalassemi eller sicklecellsjukdom behandlades med Casgevy.

Behandlingen med Casgevy föregicks av mobilisering av perifert blod med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och plerixafor hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och endast plerixafor hos patienter med sicklecellsjukdom, följt av aferes och myeloablativ konditionering med busulfan.

Säkerhetsprofilen överensstämde i allmänhet med den som förväntas från myeloablativ konditionering med busulfan och HSCT efter mobilisering och aferes.

Medianen (min; max) för uppföljning efter administreringen av Casgevy var 22,8 (2,1; 51,1) månader för patienter med transfusionsberoende betatalassemi (N = 54) och 17,5 (1,2; 46,2) månader för patienter med sicklecellsjukdom (N = 43).

Allvarliga biverkningar som tillskrevs Casgevy förekom hos 2 (3,7 %) patienter med transfusionsberoende betatalassemi: 1 (1,9 %) patient med hemofagocytisk lymfohistiocytos, chocklunga, idiopatiskt pneumonisyndrom och huvudvärk; 1 (1,9 %) patient med fördröjd inläkning av transplantat och trombocytopeni. Ingen patient med sicklecellsjukdom hade allvarliga biverkningar som tillskrevs Casgevy.

En livshotande allvarlig biverkning i form av blödning i lillhjärnan inträffade hos 1 (1,9 %) patient med transfusionsberoende betatalassemi och tillskrevs den myeloablativa konditioneringen med busulfan.

En (2,3 %) patient med sicklecellsjukdom avled på grund av covid-19-infektion och efterföljande andningsinsufficiens. Händelsen var inte relaterad till Casgevy.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1, 2, 3 och 4 är listor över biverkningar som tillskrivs mobilisering/afäres med G-CSF och plerixafor, mobilisering/afäres med endast plerixafor, respektive myeloablativ konditionering med busulfan och Casgevy som patienter med transfusionsberoende betatalassemi och sicklecellsjukdom har upplevt i kliniska studier med Casgevy.

Tabell 1: Biverkningar som hänförs till mobilisering/afäres hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi som får G-CSF och plerixafor (N=59)

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet		Leukocytos, trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta, kräkningar, diarré, oral hypestesi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta, feber

* Muskuloskeletal smärta inkluderade ryggsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta, smärta i extremitet.

Tabell 2: Biverkningar som hänförs till mobilisering/afäres hos patienter med sicklecellsjukdom som får plerixafor (N=58)

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet		Sicklecellanemi med kris
Metabolism och nutrition		Hyperfosfatemi, hypomagnesemi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Akut bröstsyndrom
Magtarmkanalen	Buksmärta*, illamående, kräkningar	Diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta†	Artralgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe		Smärta, utmattning

* Buksmärta inkluderade högt sittande buksmärta.

† Muskuloskeletal smärta inkluderade ryggsmärta, skelettsmärta, bröstsmärta, nacksmärta, icke-kardiell bröstsmärta och smärta i extremitet.

Tabell 3: Biverkningar som hänförs till myeloablative konditionering med busulfan hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och sicklecellsjukdom (N = 97)*

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Pneumoni, sepsis, sepsis orsakad av Klebsiella pneumoniae, kandidainfektion i munnen, follikulit
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni, febril neutropeni, neutropeni, anemi, lymfopeni [†] , leukopeni	Pancytopeni, retikulocytopeni, mjältförstoring
Metabolism och nutrition	Minskad aptit, onormalt låga halter av kalium i blodet, hyperfosfatemi, hypomagnesemi, vätskeretention, hypofosfatemi	Hypoalbuminemi, hypokalcemi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Blödning i lillhjärnan, hydrocefalus, perifer sensorisk neuropati, perifer neuropati, neuralgi, dysgeusi
Ögon		Dimsyn, torrt öga
Hjärtat		Takykardi
Blodkärl		Hypotension, värmevallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Näsblödning, orofaryngeal smärta	Andningsinsufficiens, idiopatiskt pneumonisyndrom, hypoxi, dyspné, hosta
Magtarmkanalen	Mukosit [‡] , illamående, kräkningar, buksmärta [§] , diarré, förstoppning, gastrit	Tjocktarmsinflammation, dyspepsi, blödande tandkött, gastroesofageal refluxsjukdom, hematemes, matstrupsinflammation, dysfagi, gastrointestinal inflammation, hematochezi, sårbildning i munnen
Lever och gallvägar	Venös ocklusiv leversjukdom, hyperbilirubinemi, förhöjt alaninaminotransferas	Förhöjt aspartataminotransferas, hepatomegali, förhöjt gammaglutamyltransferas
Hud och subkutan vävnad	Pigmentrubbing [#] , deskvamation av huden, alopeci, petekier, torr hud, hudutslag ^{**}	Pruritus, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^{††}	Artralgi
Njurar och urinvägar		Dysuri, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorré, blödning mellan menstruationer, vulvovaginal smärta, mensvärk, oregelbunden menstruation, prematur menopaus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, utmattning	Smärta

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga
Undersökningar	Minskad vikt	Förhöjt INR-värde, förhöjt c-reaktivt protein, viktökning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fördröjd inläkning av transplantat, subkutant hematoma, skrapår, hudlaceration

* Frekvensen baseras på den högsta incidensen från studie 111 för patienter med transfusionsberoende betatalassemi eller från studie 121 för patienter med sicklecellsjukdom.

† Lymfopeni inkluderade minskade CD4-lymfocyter och minskat lymfocytantal.

‡ Mukositis inkluderade inflammation i anus, inflammatorisk sjukdom i slemhinna, svalginflammation och stomatit.

§ Buksmärta inkluderade obehag i magen, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, bukömhet och epigastriskt obehag.

Pigmentrubbing inkluderade nagelpigmentering, hyperpigmentering av huden och hypopigmentering av huden.

** Hudutslag inkluderade dermatit, erytematösa utslag, makulära utslag, makulopapulösa utslag och papulösa utslag.

†† Muskuloskeletal smärta inkluderade ryggsmärta, skelettsmärta, bröstsmärta och smärta i extremitet.

Tabell 4: Biverkningar som hänförs till Casgevy hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och sicklecellsjukdom (N = 97)*

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni†,‡	Trombocytopeni†, neutropeni†, anemi†, leukopeni†
Immunsystemet		Hemofagocytisk lymfocytos
Metabolism och nutrition		Hypokalcemi†
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk†, parestesi
Hjärtat		Takykardi†
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Chocklunge, idiopatiskt pneumonisyndrom†, näsblödning†
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag†,§, petekier†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsställe		Frossa†, pyrexia†
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fördröjd inläkning av transplantat†, infusionsrelaterade reaktioner#

* Frekvensen baseras på den högsta incidensen från studie 111 för patienter med transfusionsberoende betatalassemi eller från studie 121 för patienter med sicklecellsjukdom.

† Minst en händelse tillskrevs också myeloablativ konditionering med busulfan.

‡ Lymfopeni inkluderade minskade CD4-lymfocyter och minskat lymfocytantal.

§ Hudutslag inkluderade dermatit.

Infusionsrelaterade reaktioner inkluderade frossa, sinustakykardi och takykardi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Inläkning av trombocytransplantat

Inläkning av trombocytransplantat definierades som tre på varandra följande mätningar av trombocytantal på $\geq 20 \times 10^9/l$ för patienter med transfusionsberoende betatalassemi och tre på varandra följande mätningar av trombocytantal på $\geq 50 \times 10^9/l$ för patienter med sicklecellsjukdom, erhållna på tre olika dagar efter Casgevyinfusionen utan administrering av trombocytransfusioner under 7 dagar. Alla patienter uppnådde inläkning av trombocytransplantatet.

I studie 111 var mediantiden (min; max) till inläkning av trombocytransplantatet för patienterna med transfusionsberoende betatalassemi 44 (20; 200) dagar (n = 53), förutom en patient som uppnådde inläkning av trombocytransplantatet efter tidpunkten för interimanalysen. Mediantiden (min; max) till inläkning av trombocytransplantatet var 45 (20; 199) dagar för ungdomarna och 40 (24; 200) dagar

för de vuxna. Patienterna utan mjälte hade kortare mediantid till inläkning av trombocytttransplantatet än patienterna med intakt mjälte. Mediantiden (min; max) till inläkning av trombocytttransplantatet var 34,5 (20; 78) dagar för patienterna utan mjälte och 46 (27; 200) dagar för patienterna med intakt mjälte.

I studie 121 var mediantiden (min; max) till inläkning av trombocytttransplantatet för patienterna med sicklecellsjukdom 35 (23; 126) dagar (n = 43). Mediantiden (min; max) till inläkning av trombocytttransplantatet var 44,5 (23; 81) dagar för ungdomarna och 32 (23; 126) dagar för de vuxna.

Inget samband observerades mellan blödningshändelser och tid till inläkning av trombocytttransplantatet efter Casgevybehandlingen.

Inläkning av neutrofiltransplantat

Inläkning av neutrofiltransplantat definierades som tre på varandra följande mätningar av absolut neutrofilantal (ANC) på ≥ 500 celler/ μ l på tre olika dagar efter Casgevyinfusionen, utan användning av de omodifierade CD34⁺-räddningscellerna. Samtliga patienter uppnådde inläkning av neutrofiltransplantatet och inga patienter fick CD34⁺-räddningsceller.

I studie 111 var mediantiden (min; max) till inläkning av neutrofiltransplantatet för patienterna med transfusionsberoende betatalassemi 29 (12; 56) dagar (n = 54). Mediantiden (min; max) till inläkning av neutrofiltransplantatet var 31 (19; 56) dagar för ungdomarna och 29 (12; 40) dagar för de vuxna.

I studie 121 var mediantiden (min; max) till inläkning av neutrofiltransplantatet för patienterna med sicklecellsjukdom 27 (15; 40) dagar (n = 43). Mediantiden (min; max) till inläkning av neutrofiltransplantatet var 28 (24; 40) dagar för ungdomarna och 26 (15; 38) dagar för de vuxna.

Inget samband observerades mellan infektioner och tid till inläkning av neutrofiltransplantat.

Pediatrisk population

Säkerheten för Casgevy utvärderades hos 31 ungdomar i åldern 12 år till yngre än 18 år med transfusionsberoende betatalassemi eller sicklecellsjukdom. För ungdomarna med transfusionsberoende betatalassemi var medianåldern (min; max) 14 (12; 17) år och för ungdomarna med sicklecellsjukdom var den 15 (12; 17) år. Mediandurationen (min; max) för uppföljning var 19,6 (2,1; 26,6) månader för ungdomarna med transfusionsberoende betatalassemi och 14,7 (2,5; 18,7) månader för ungdomarna med sicklecellsjukdom. Säkerhetsprofilen överensstämde i allmänhet hos ungdomar och vuxna. Inläkningstiderna var likartade för ungdomar och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, övriga hematologiska medel, ATC-kod: B06AX05

Verkningsmekanism

Casgevy är en cellbehandling som består av autologa hematopoetiska CD34⁺-stam- och progenitorceller *ex vivo* redigerade med CRISPR/Cas9-teknik. Den mycket specifika guide-RNA-sekvensen gör det möjligt för CRISPR/Cas9 att göra ett exakt dubbelsträngsbrott i DNA vid det kritiska bindningsstället för GATA1-transkriptionsfaktorn i *BCL11A*-genens erytroidspecifika enhancerregion. Som ett resultat av redigeringen störs GATA1-bindningen irreversibelt och BCL11A-uttrycket minskas. Det minskade BCL11A-uttrycket resulterar i en ökning av gammaglobinuttrycket och proteinproduktionen av fetalt hemoglobin (HbF) i erytroidcellerna. Detta löser problemet med avsaknaden av globin vid transfusionsberoende betatalassemi och det aberranta globinet vid sicklecellsjukdom, dvs de bakomliggande sjukdomsorsakerna. Hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi förväntas gammaglobinproduktionen korrigera obalansen mellan alfaglobin och icke-alfaglobin, vilket minskar den ineffektiva erytropoesen och hemolysen och ökar nivåerna totalt hemoglobin. Hos patienter med svår sicklecellsjukdom förväntas HbF-uttrycket minska den intracellulära HbS-koncentrationen, vilket förhindrar att erytrocyterna sicklar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Casgevy utvärderades hos ungdomar och vuxna med transfusionsberoende betatalassemi eller sicklecellsjukdom i två öppna, enarmade studier (studie 111 och studie 121) och en långtidsuppföljningsstudie (studie 131).

Transfusionsberoende betatalassemi

Studie 111 är en pågående öppen, enarmad multicenterstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av Casgevy hos vuxna och ungdomar med transfusionsberoende betatalassemi. Efter 24 månaders uppföljning i studie 111 erbjöds patienterna att delta i studie 131, en pågående långtidsstudie av säkerhet och effekt.

Patienterna var lämpliga för studien om de hade behövt erytrocyttransfusioner på minst 100 ml/kg/år eller 10 enheter/år under de två åren före inkludering i studien. Patienterna behövde också ha Lansky- eller Karnofskypoäng på ≥ 80 %.

Patienter exkluderades från studien om de hade en tillgänglig HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller. Patienter som hade allvarligt förhöjt järn i hjärtat (dvs. patienter med ett T2*-värde i hjärtat på mindre än 10 msek vid magnetisk resonanstomografi [MR]) eller framskriden leversjukdom exkluderades från studien. MR av levern utfördes på samtliga patienter. Patienter med MR-resultat som visade en järnhalt i levern på ≥ 15 mg/g genomgick leverbiopsi för vidare utvärdering. Patienter med leverbiopsi som visade överbryggande fibros eller cirros exkluderades.

Av de 59 patienterna som påbörjade mobilisering i studie 111 avbröt 3 patienter (5,1 %) före Casgevy-infusion, alla till följd av återkallat samtycke.

De viktigaste demografiska uppgifterna och baslinjekarakteristika visas i tabell 5 för (1) alla patienter som inkluderats i studie 111 och (2) alla patienter som fick infusion med Casgevy i studie 111.

Tabell 5: Demografiska uppgifter och baslinjekarakteristika i studie 111

Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika	Casgevy Inkluderade patienter (N = 59) [§]	Patienter som fick infusion med Casgevy [†] (N = 54)
Ålder (år), n (%)		
Vuxna (≥ 18 år och ≤ 35 år)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Ungdomar (≥ 12 år och < 18 år)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Alla åldrar (≥ 12 år och ≤ 35 år)		
Medianvärde (min; max)	19 (12; 35)	20 (12; 35)

Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika	Casgevy Inkluderade patienter (N = 59) [§]	Patienter som fick infusion med Casgevy [†] (N = 54)
Kön, n (%)		
Kvinnor	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Män	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Etnicitet, n (%)		
Asiater	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Kaukasier	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Multietnicitet	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Annat	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Ej insamlat	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotyp, n (%)		
β^0/β^0 -liknande [‡]	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Icke- β^0/β^0 -liknande	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Årlig erytrocyttransfusionsvolym vid baslinjen (ml/kg)		
Medianvärde (min; max)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Årliga erytrocyttransfusionsepisoder vid baslinjen		
Medianvärde (min; max)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Mjälte intakt, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Järnkonzentration i levern vid baslinjen (mg/g)		
Medianvärde (min; max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
T2*-värde (msek) av järn i hjärtat vid baslinjen		
Medianvärde (min; max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Ferritin i serum vid baslinjen (pmol/l)		
Medianvärde (min; max)	3 100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

[§]N avser det totala antalet inkluderade patienter som undertecknat informerat samtycke.

[†]Interimanalys utförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023 med 54 patienter som administrerats Casgevy och 2 patienter som inväntade Casgevy-infusion.

[‡]Låg till ingen endogen betaglobinproduktion (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ och $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$).

Mobilisering och aferes

För att bibehålla en koncentration av totalt Hb på ≥ 11 g/dl genomgick patienterna erytrocyttransfusioner före mobilisering och aferes och fortsatte få transfusioner tills den myeloablative konditioneringen inleddes.

För att mobilisera stamceller för aferes fick patienterna i studie 111 granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). Patienter med mjälte fick en planerad dos på 5 mikrog/kg G-CSF ungefär var 12:e timme via intravenös eller subkutan injektion i 5–6 dagar. Splenektomerade patienter fick en planerad dos på 5 mikrog/kg G-CSF en gång dagligen i 5–6 dagar. Dosen ökades till var 12:e timme för splenektomerade patienter om det inte förelåg någon ökning av antalet leukocyter eller antalet CD34⁺ i perifert blod. Efter 4 dagars administrering av G-CSF fick alla patienter plerixafor vid en planerad dos på 0,24 mg/kg administrerad via subkutan injektion cirka 4 till 6 timmar före varje planerad aferes. Aferes utfördes i upp till tre dagar i följd för att uppnå målskörden av celler för tillverkning och för de omodifierade CD34⁺-räddningscellerna. Det genomsnittliga (SD) antalet och medianantalet (min; max) mobiliserings- och aferescykler som krävdes för tillverkning av Casgevy och för skörd av CD34⁺-räddningsceller var 1,3 (0,7) respektive 1 (1; 4).

Förbehandlingskonditionering

Samtliga patienter fick fullständig myeloablative konditionering med busulfan före Casgevybehandlingen. Busulfan administrerades under 4 på varandra följande dagar intravenöst via en central venkateter med en planerad startdos på 3,2 mg/kg/dag en gång dagligen eller 0,8 mg/kg var 6:e timme. Plasmanivåerna av busulfan uppmättes genom seriell blodprovtagning och dosen justerades för att bibehålla exponeringen i målområdet. För dosering en gång dagligen var den kumulativa

målexponeringen för busulfan under fyra dagar 82 mg*h/l (intervall: 74–90 mg*h/l), motsvarande AUC_{0-24h} på 5 000 µM*min (intervall: 4 500–5 500 µM*min). För dosering var 6:e timme var den kumulativa målexponeringen för busulfan under fyra dagar 74 mg*h/l (intervall: 59–89 mg*h/l), motsvarande AUC_{0-6h} på 1 125 µM*min (intervall: 900–1 350 µM*min).

Alla patienter fick profylax mot krampanfall med andra medel än fenytoin innan busulfankonditioneringen inleddes. Fenytoin användes inte som profylax mot krampanfall på grund av dess induktion av cytokrom P-450 och resulterande ökad clearance av busulfan.

Profylax för venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktivt syndrom administrerades enligt sjukhusets riktlinjer.

Administrering av Casgevy

Patienterna fick Casgevy med en mediandos (min; max) på 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺-celler/kg som intravenös infusion. Alla patienter fick ett antihistamin och ett antipyretikum före Casgevyinfusionen.

Efter administreringen av Casgevy

G-CSF rekommenderades inte inom de första 21 dagarna efter Casgevyinfusionen. Eftersom Casgevy är en autolog behandling krävdes inte immunsuppressiva medel efter den inledande myeloablative konditioneringen.

Effektresultat – betatalassemi

En interimanalys genomfördes med 42 patienter som fick Casgevy och var lämpliga för den primära effektanalysen. Den primära effektuppsättningen definierades som alla prövningsdeltagare som hade minst 16 månaders uppföljning efter Casgevyinfusionen. Vid tidpunkten för interimanalysen var 59 patienter inkluderade och 54 patienter hade fått Casgevy. Medianen (min; max) för total uppföljningstid var 22,8 (2,1; 51,1) månader från tidpunkten för Casgevyinfusionen.

Effekten av Casgevy bedömdes baserat på utvärdering av patienter med minst 16 månaders uppföljning. Det primära utfallsmåttet var andelen patienter som uppnådde transfusionsberoende under 12 månader i följd (TI12), definierat som bibehållande av viktat genomsnittligt Hb ≥ 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst 12 månader i följd när som helst under de första 24 månaderna efter Casgevyinfusionen i studie 111, utvärderat med start 60 dagar efter den sista erytrocyttransfusionen för stöd efter transplantation eller hantering av transfusionsberoende betatalassemi.

Effektdata redovisas i tabell 6 och 7. Tabell 6 visar det primära utfallsmåttet för (1) alla patienter som inkluderats i studie 111 och (2) alla patienter som fick infusion med Casgevy i studie 111. Tabell 7 visar sekundära utfallsmått för patienter som fick infusion med Casgevy i studie 111.

Tabell 6: Resultat för det primära effektmåttet hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi

Primärt utfallsmått	Casgevy Inkluderade patienter* (N = 45) [†]	Patienter som fick infusion med Casgevy * (N = 42) [‡]
Andel patienter som uppnådde TI12 [§] n (%) (95 % KI)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

*Interimanalys genomförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023.

[†]N avser det totala antalet inkluderade patienter som undertecknat informerat samtycke och exkluderar patienter som väntade på att få Casgevy vid tiden för analysen samt patienter som ännu inte kunde utvärderas för det primära utfallsmåttet.

[‡]N avser det totala antalet patienter i den primära effektuppsättningen, en undergrupp av den fullständiga analysuppsättningen. Den primära effektuppsättningen definierades som alla prövningsdeltagare som fick infusion med Casgevy och följts i minst 16 månader efter Casgevyinfusionen. Patienter som hade mindre än 16 månaders uppföljning på grund av dödsfall eller avbrott på grund av Casgevy-relaterade biverkningar eller kontinuerligt fick transfusioner av röda blodkroppar i mer än 12 månader efter Casgevyinfusionen ingick också i denna uppsättning.

[§]TI12 definieras som bibehållandet av ett viktat genomsnittligt Hb ≥ 9 g/dl utan erytrocyttransfusioner under minst 12 månader i följd när som helst efter Casgevyinfusionen. Utvärderingen av TI12 startar 60 dagar efter den sista erytrocyttransfusionen för stöd efter transplantation eller hantering av transfusionsberoende betatalassemi.

Tabell 7: Resultat för sekundära effektmått hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi

Sekundära utfallsmått	Patienter som fick infusion med Casgevy * (N = 42) [†]
Duration av transfusionsberoende hos patienter som har uppnått TI12 (månader) n Medianvärde (min, max)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Totalt Hb (g/dl) vid månad 6 n Medelvärde (SD) vid månad 24 n Medelvärde (SD)	42 12,1 (2,0) 23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) vid månad 6 n Medelvärde (SD) vid månad 24 n Medelvärde (SD)	42 10,8 (2,8) 23 11,5 (2,7)

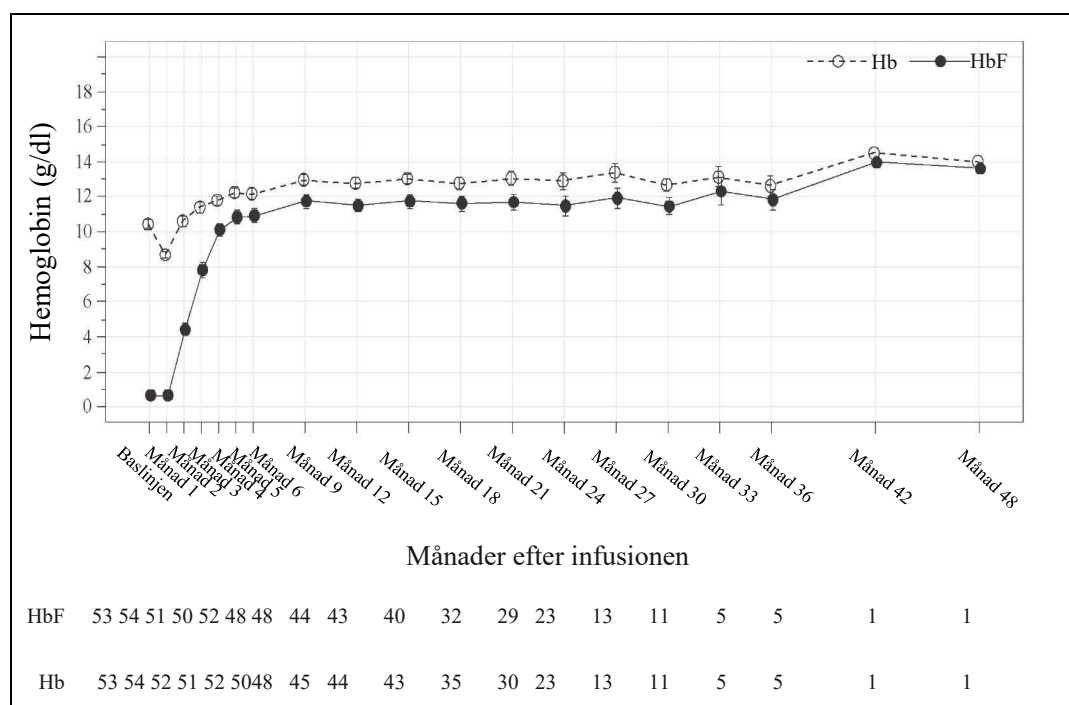
*Interimanalys genomförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023.

[†]N avser det totala antalet patienter i den primära effekttuppsättningen, en undergrupp av den fullständiga analysuppsättningen. Den primära effekttuppsättningen definierades som alla patienter som fick infusion med Casgevy och följts i minst 16 månader efter Casgevyinfusionen. Prövningsdeltagare som hade mindre än 16 månaders uppföljning på grund av dödsfall eller avbrott på grund av Casgevy-relaterade biverkningar eller kontinuerligt fick transfusioner av röda blodkroppar i mer än 12 månader efter Casgevyinfusionen ingick också i denna uppsättning.
SD = standardavvikelse.

Alla patienter som uppnådde TI12 förblev transfusionsberoende, med en medianduration (min; max) av transfusionsberoende på 22,3 (13,5; 48,1) månader och normala viktade genomsnittliga totala Hb-nivåer (medelvärde [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Mediantiden (min; max) till sista erytrocyttransfusionen för de patienter som uppnådde TI12 var 28 (11; 91) dagar efter Casgevyinfusionen. Tre patienter uppnådde inte TI12. Dessa patienters frekvens av erytrocyttransfusioner minskade över tid, och patienterna upphörde att få transfusioner mellan 12,2 och 21,6 månader efter Casgevyinfusion, vilket överensstämde med en generellt långsammare hematopoetisk återhämtning.

Nivåerna av totalt Hb (g/dl) och HbF (g/dl) över tid anges i figur 1 för alla patienter som fick Casgevy för behandling av betatalassemi.

Figur 1: Genomsnittliga nivåer av totalt Hb (g/dl) och HbF (g/dl) över tid för patienterna med transfusionsberoende betatalassemi



Medelvärdena visas som punkter på linjen. Medelvärdena + medelvärdenas medelfel samt medelvärdenas medelfel visas som staplar för varje besök. Antalet patienter med tillgängliga värden vid motsvarande besök visas under figuren.

Ökningar av de genomsnittliga (SD) nivåerna totalt Hb och HbF observerades så tidigt som månad 3 efter Casgevyinfusionen och fortsatte att öka till 12,2 (2,0) g/dl respektive 10,9 (2,7) g/dl vid månad 6. Efter månad 6 bibehölls därefter nivåerna av totalt Hb och HbF, där HbF utgjorde $\geq 88\%$ av det totala Hb.

Alla patienter som uppnådde TI12 i studie 111 (n=39) hade normala (28/39 patienter, 71,8 %) eller nära normala (11/39 patienter, 28,2 %) viktade genomsnittliga totala Hb-nivåer. Patienterna med en nästan normal viktad genomsnittlig total Hb-nivå inkluderade 6 män och 5 kvinnor, med en viktad genomsnittlig total Hb inom $< 0,1$ till 0,7 g/dl, respektive inom $< 0,4$ till 1,4 g/dl, av ålders- och könsberoende referenströskelvärde enligt WHO.

Undergruppsanalyser som utvärderade effekterna i undergrupper för ålder, kön, etnicitet eller genotyp med transfusionsrelaterade utfallsmått och hematologiska parametrar tydde inte på några skillnader på grund av dessa faktorer.

Sicklecellsjukdom

Studie 121 är en pågående öppen, enarmad multicenterstudie för att utvärdera säkerheten och effekten av Casgevy hos vuxna och ungdomar med svår sicklecellsjukdom. Efter 24 månaders uppföljning i studie 121 erbjöds patienterna att delta i studie 131, en pågående långtidsstudie av säkerhet och effekt.

Patienterna var lämpliga för studien om de hade haft minst två allvarliga vasooklusiva kriser per år under de två åren före screeningen, vilket definierades som:

- akut smärthändelse som krävt ett besök på vårdinrättning och administrering av smärtstillande läkemedel (opioider eller intravenösa NSAID [icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel]) eller erytrocyttransfusioner
- akut bröstsyndrom
- priapism som varat > 2 timmar och krävt besök på vårdinrättning
- sekvstrering i mjälten.

Patienter med genotyp $Hb^{S/S}$, Hb^{S/β^0} och Hb^{S/β^+} var lämpliga för inkludering i studien. Patienterna behövde också ha Lansky- eller Karnofsky-poäng på ≥ 80 %.

Patienter exkluderades från studien om de hade en tillgänglig HLA-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller. Patienterna exkluderades om de hade framskriden leversjukdom, anamnes på obehandlad moyamoyasjukdom eller förekomst av moyamoyasjukdom som enligt provarens uppfattning utsatte patienten för blödningsrisk. Patienter i åldern 12–16 år behövde ha normal transkraniell doppler (TCD) och patienter i åldern 12–18 år exkluderades om de hade anamnes på onormal TCD i arteria cerebri media och arteria carotis interna.

Av de 58 patienter som påbörjade mobilisering i studie 121, avbröt 11 patienter (19,0 %) efter att ha påbörjat mobilisering och aferes och före Casgevy-administrering. Sex patienter (10,3 %) uppnådde inte minimidosen. Fem patienter (8,6 %) avbröt på grund av bristande följsamhet, återkallat samtycke, eller på grund av att de inte längre uppfyllde lämplighetskraven.

De viktigaste demografiska uppgifterna och baslinjekarakteristika visas i tabell 8 nedan, för (1) alla patienter som inkluderats i studie 121 och (2) alla patienter som fick infusion med Casgevy i studie 121.

Tabell 8: Demografiska uppgifter och baslinjekarakteristika i studie 121

Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika	Casgevy Inkluderade patienter (N = 63)*	Patienter som fick infusion med Casgevy (N = 43)†
Ålder (år), n (%)		
Vuxna (≥ 18 år och ≤ 35 år)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Ungdomar (≥ 12 år och < 18 år)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Alla åldrar (≥ 12 år och ≤ 35 år)		
Medianvärde (min; max)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Kön, n (%)		
Män	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Kvinnor	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)
Etnicitet, n (%)		
Svarta eller afroamerikanska	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Kaukasier	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Annat	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotyp, n (%)‡		
β^S/β^S	58 (92,1 %)	39 (90,7 %)
β^S/β^0	3 (4,8 %)	3 (7,0 %)
β^S/β^+	2 (3,2 %)	1 (2,3 %)
Årlig frekvens av svåra vasooklusiva kriser under de två åren före inkludering i studien (händelser/år)		
Medianvärde (min; max)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Årlig frekvens av sjukhusinläggningar på grund av svåra vasooklusiva kriser under de två åren före inkludering i studien (händelser/år)		
Medianvärde (min; max)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Årlig duration av sjukhusinläggningar på grund av svåra vasooklusiva kriser under de två åren före inkludering i studien (dagar/år)		
Medianvärde (min; max)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)

Demografiska uppgifter och sjukdomskaraktäristika	Casgevy Inkluderade patienter (N = 63)*	Patienter som fick infusion med Casgevy (N = 43)†
Årliga enheter av erythrocyter som transfunderats för indikationer relaterade till sicklecellsjukdom under de två åren före inkludering i studien (enheter/år) Medianvärde (min; max)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

*N avser det totala antalet inkluderade patienter som undertecknat informerat samtycke.

†Interimanalys utförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023 med 43 patienter som hade administrerats Casgevy och 4 patienter som inväntade Casgevy-infusion.

‡Det saknas tillgängliga data för patienter med andra genotyper.

Mobilisering och aferes

Patienterna genomgick utbyte av erythrocyter eller enkla transfusioner i minst 8 veckor före den planerade starten av mobiliseringen och fortsatte att få transfusioner eller utbyte av erythrocyter tills den myeloablative konditioneringen inleddes. HbS-nivåerna bibehölls på < 30 % av det totala Hb samtidigt som en koncentration av totalt Hb på ≤ 11 g/dl bibehölls.

För att mobilisera stamceller för aferes fick patienter i studie 121 plerixafor med en planerad dos på 0,24 mg/kg via subkutan injektion cirka 2–3 timmar före varje planerad aferes. Patienterna genomgick aferes i upp till tre dagar i följd för att uppnå målskörden av celler för tillverkning och för de omodifierade CD34⁺-räddningscellerna. Medianantalet (min; max) och det genomsnittliga (SD) antalet mobiliserings- och aferescykler som krävdes för tillverkning av Casgevy och för skörd av CD34⁺-räddningsceller var 2 (1; 6) respektive 2,21 (1,30).

Förbehandlingskonditionering

Samtliga patienter fick fullständig myeloablative konditionering med busulfan innan de fick Casgevy. Busulfan administrerades under 4 på varandra följande dagar intravenöst via en central venkateter med en planerad startdos på 3,2 mg/kg/dag en gång dagligen eller 0,8 mg/kg var 6:e timme. Plasmanivåerna av busulfan uppmättes genom seriell blodprovtagning och dosen justerades för att bibehålla exponeringen i målområdet. För dosering en gång dagligen var den kumulativa målexponeringen för busulfan under fyra dagar 82 mg*h/l (intervall: 74–90 mg*h/l), motsvarande AUC_{0-24h} på 5 000 µM*min (intervall: 4 500–5 500 µM*min). För dosering var 6:e timme var den kumulativa målexponeringen för busulfan under fyra dagar 74 mg*h/l (intervall: 59–89 mg*h/l), motsvarande AUC_{0-6h} på 1 125 µM*min (intervall: 900–1 350 µM*min).

Alla patienter fick profylax mot krampanfall med andra medel än fenytoin innan busulfankonditioneringen inleddes. Fenytoin användes inte som profylax mot krampanfall på grund av dess induktion av cytokrom P-450 och resulterande ökad clearance av busulfan.

Profylax för venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktivt syndrom administrerades enligt regionala riktlinjer och sjukhusets riktlinjer.

Administrering av Casgevy

Patienterna fick Casgevy med en mediansdos (min; max) på 4,0 (2,9 till 14,4) × 10⁶ CD34⁺-celler/kg som intravenös infusion. Alla patienter fick ett antihistamin och ett antipyretikum före Casgevyinfusionen.

Efter administrering av Casgevy

G-CSF rekommenderades inte inom de första 21 dagarna efter Casgevyinfusionen. Eftersom Casgevy är en autolog behandling krävdes inte immunsuppressiva medel efter den inledande myeloablative konditioneringen.

Effektresultat – sicklecellsjukdom

En interimanalys genomfördes med 29 patienter som fick Casgevy och var lämpliga för den primära effektanalysen. Den primära effektuppsättningen definierades som alla patienter som hade följts under minst 16 månader efter Casgevyinfusionen. Vid tidpunkten för interimanalysen var 63 patienter inkluderade och 43 patienter hade fått Casgevy. Medianen (min; max) för total uppföljningstid var 17,5 (1,2; 46,2) månader från tidpunkten för Casgevyinfusionen.

Effekten av Casgevy baserades på utvärdering av patienter med minst 16 månaders uppföljning. Det primära utfallsmåttet var andelen patienter som inte fick några svåra vasoocklusiva kriser under minst 12 månader i följd någon gång under de första 24 månaderna efter Casgevyinfusionen i studie 121 (VF12, det primära effektmåttet). För detta utfallsmått definierades en svår vasoocklusiv kris som antingen (a) en akut smärthändelse som krävt ett besök på vårdinrättning och administrering av smärtstillande läkemedel (opioider eller intravenösa NSAID [icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel]) eller erytrocyttransfusioner, (b) akut bröstsyndrom, (c) priapism som varat > 2 timmar och krävt ett besök på vårdinrättning eller (d) sekvestrering i mjälten. Andelen patienter som inte behövde läggas in på sjukhus på grund av svåra vasoocklusiva kriser under minst 12 månader i följd (HF12, det viktigaste sekundära utfallsmåttet) bedömdes också. Utvärderingen av VF12 och HF12 började 60 dagar efter den sista erytrocyttransfusionen för stöd efter transplantation eller hantering av sicklecellsjukdom.

Effektdata redovisas i tabell 9 och tabell 10. Tabell 9 visar det primära utfallsmåttet för (1) alla patienter som inkluderats i studie 121 och (2) alla patienter som fick infusion med Casgevy i studie 121. Tabell 10 visar sekundära utfallsmått för patienter som fick infusion med Casgevy i studie 121.

Tabell 9: Resultat för det primära effektmåttet hos patienter med sicklecellsjukdom

Primärt utfallsmått	Casgevy Inkluderade patienter* (N = 46) [†]	Patienter som fick infusion med Casgevy* (N = 29) [‡]
Andel patienter som uppnådde VF12 (%) [§] n (%) (95 % KI)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

*Interimanalys genomförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023.

[†]N avser det totala antalet inkluderade patienter som undertecknat informerat samtycke och exkluderar patienter som väntade på att få Casgevy vid tiden för interimanalysen samt patienter som fått Casgevy men ännu inte kunde utvärderas för det primära utfallsmåttet.

[‡]N avser det totala antalet patienter i den primära effektuppsättningen, en undergrupp av den fullständiga analysuppsättningen. Den primära effektuppsättningen definierades som alla patienter som fick infusion med Casgevy och följts i minst 16 månader efter Casgevyinfusionen. Prövningsdeltagare som hade mindre än 16 månaders uppföljning på grund av dödsfall eller avbrott på grund av Casgevy-relaterade biverkningar eller kontinuerligt fick transfusioner av röda blodkroppar i mer än 12 månader efter Casgevy ingick också i denna uppsättning.

[§]VF12 definieras som inga svåra vasoocklusiva kriser under minst 12 månader i följd efter Casgevyinfusionen. Utvärderingen av VF12 startar 60 dagar efter den sista erytrocyttransfusionen för stöd efter transplantation eller hantering av sicklecellsjukdom.

Tabell 10: Sekundära effektnesultat hos patienter med sicklecellsjukdom

Sekundära utfallsmått	Patienter som fick infusion med Casgevy* (N = 29) [†]
Andel patienter som inte varit inlagda på sjukhus på grund av svåra vasooklusiva kriser under minst 12 månader (HF12) (%) [‡] n (%) (95 % KI)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Andel patienter som inte varit inlagda på sjukhus på grund av svåra vasooklusiva kriser under minst 12 månader (HF12) [§] (%) n (%) (95 % KI)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Duration av period utan svåra vasooklusiva kriser för de patienter som uppnådde VF12 (månader) n Medianvärde (min; max)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Andel patienter med HbF ≥ 20 % vid tiden för analysen som kvarstod i minst 3, 6 och 12 månader (%) n % (95 % KI)	29 100 % (88,1 %, 100,0 %)
Totalt Hb (g/dl) månad 6 n Medelvärde (SD) månad 24 n Medelvärde (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Andel av totalt Hb som utgörs av HbF (%) månad 6 n Medelvärde (SD) månad 24 n Medelvärde (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

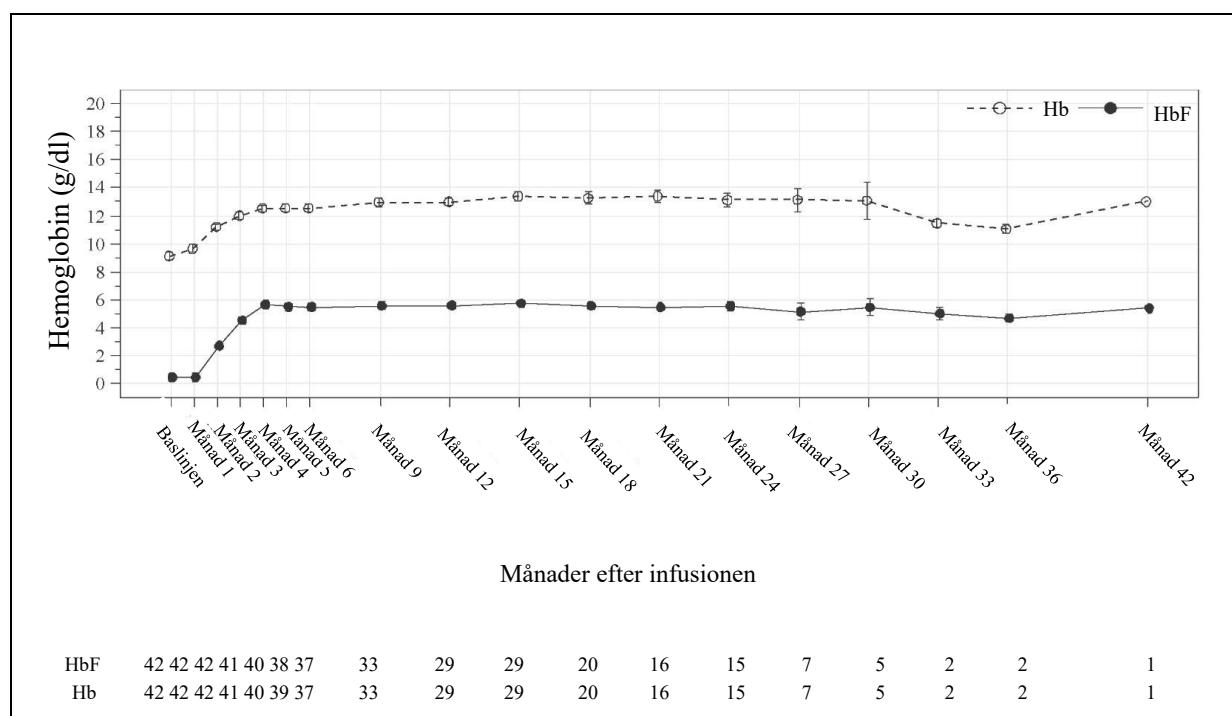
*Interimanalys utförd baserat på slutdatum för datainsamling i april 2023.

[†]N motsvarar det totala antalet patienter i den primära effekttuppsättningen, en undergrupp av den fullständiga analysuppsättningen. Den primära effekttuppsättningen definierades som alla patienter som fick infusion med Casgevy följts upp under minst 16 månader efter Casgevyinfusionen. Prövningsdeltagare som fick mindre än 16 månaders uppföljning på grund av dödsfall eller utsättning på grund av Casgevyrelaterade biverkningar, eller som kontinuerligt fick erytrocytttransfusioner i mer än 12 månader efter Casgevyi ingick också i denna uppsättning.

[‡]HF12 definieras som inga sjukhusinläggningar relaterat till svåra vasooklusiva kriser under minst 12 månader efter Casgevyinfusionen. Utvärderingen av HF12 startar 60 dagar efter den sista erytrocytttransfusionen för stöd efter transplantation eller hantering av sicklecellsjukdom.

Nivåerna av totalt Hb (g/dl) och HbF (g/dl) över tid anges i figur 2 för alla patienter som fick Casgevy för behandling av sicklecellsjukdom.

Figur 2: Genomsnittliga nivåer av totalt Hb (g/dl) och HbF (g/dl) över tid för patienterna med sicklecellsjukdom



Medelvärdena visas som punkter på linjen. Medelvärdena + medelvärdenas medelfel samt medelvärdenas medelfel visas som staplar för varje besök. Antalet patienter med tillgängliga värden vid motsvarande besök visas under figuren.

Ökningar av de genomsnittliga (SD) nivåerna av totalt Hb observerades så tidigt som månad 3 efter Casgevyinfusionen, fortsatte att öka till 12,5 (1,8) g/dl vid månad 6 och bibehölls därefter.

Den genomsnittliga (SD) andelen Hb som utgjordes av HbF var 43,2 % (7,6 %) vid månad 6 och bibehölls därefter.

I överensstämmelse med ökningen av HbF-nivåer var den genomsnittliga (SD) andelen cirkulerande erythrocyter som uttrycker HbF (F-celler) vid månad 3 för alla patienter som fick dosen 70,4 % (14,0 %) och fortsatte att öka över tid till 93,9 % (12,6 %) vid månad 6, med nivåer som därefter förblev stabila. Detta indikerar ett ihållande pancellulärt uttryck av HbF.

Undergruppsanalyser som utvärderade effekterna i undergrupper avseende ålder, kön, etnicitet eller genotyp på utfallsmått relaterade till vasooklusiva kriser och hematologiska parametrar tydde inte på några skillnader på grund av dessa faktorer.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Casgevy för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för betatalassemi och sicklecellsjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Casgevy är ett autologt cellterapiläkemedel bestående av CD34⁺-celler som har redigerats *ex vivo* med CRISPR/Cas9. Casgevys egenskaper är sådana att konventionella studier av farmakokinetik, absorption, distribution, metabolism och eliminering inte är tillämpliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Casgevy är en CD34⁺-cellprodukt redigerad med CRISPR/Cas9-teknik. Därför har konventionella studier av mutagenitet, karcinogenitet och fertilitet, reproduktions- och utvecklingstoxicitet inte genomförts.

Toxikologiska karakteristika bedömdes hos subletalt bestrålade, immundefekta NSG-möss som behandlats med en dos på $3,33 \times 10^7$ redigerade CD34⁺-celler/kg kroppsvikt. Det fanns inga tecken på organotoxicitet eller karcinogenitet i 20-veckorsstudien.

Under den prekliniska utvecklingen bedömdes potentialen för ”off target”-redigering vid över 5 000 ställen, bland annat de som nominerats utifrån mänsklig genetisk variation. Ingen ”off target”-redigering observerades i redigerade CD34⁺-celler från friska donatorer och patienter. Vid en icke-klinisk studie efter godkännandet för försäljning (studie U270) utvärderades 33 ytterligare kandidatställen för ”off target”-redigering som nominerats utifrån förekomsten av genetiska variationer. Ingen ”off target”-redigering observerades vid 32 av dessa ställen i redigerade CD34⁺-celler från patienter. Vid ett ställe förekom ”off target”-redigering på grund av en relativt obetydlig variantallel som återfanns i 3 av 91 patientprover (3,3 %). Den här varianten leder till ett bindande motiv för Cas9-ribonukleoproteinkomplexet i intronregionen av genen som kodar för karbamoyllysfatsyntas 1 (CPS1). ”Off target”-redigeringen observerades i en bråkdel av allelerna (≤ 1 %) och innehöll en balanserad inversion ($< 0,25$ %). Genredigering i denna relativt obetydliga allel förväntas inte ha några negativa effekter på patienter eftersom ”off-target”-stället är beläget i en intron och CPS1 inte uttrycks i hematopoetiska celler.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CryoStor CS5 (innehåller dimetylsulfoxid och dextran 40)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år vid ≤ -135 °C.

Efter upptining

20 minuter vid rumstemperatur (20–25 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Casgevy måste förvaras och transporteras i gasfasen av flytande kväve och måste förbli fruset vid ≤ -135 °C tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten.

Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Casgevy tillhandahålls i kryokonserveringsflaskor tillverkade av cyklisk olefinsampolymer. En injektionsflaska innehåller 1,5 ml till 20 ml Casgevy.

Injektionsflaskorna är förpackade i en kartongförpackning. Varje kartong kan innehålla upp till 9 injektionsflaskor. Ytterkartongen innehåller ett varierande antal injektionsflaskor beroende på vilken dos den specifika patienten behöver.

Casgevy skickas från tillverkningsanläggningen till behandlingssjukhusets förvaringsanläggning i en kryobehållare. En kryobehållare kan innehålla flera kartonger, som i sin tur kan innehålla flera injektionsflaskor som alla är avsedda för en enda patient.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Läkemedlet får inte provtas, ändras eller bestrålas. Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Casgevy måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Mottagande och förvaring av Casgevy

- Casgevy fraktas till behandlingskliniken fryst i ångfasen av flytande kväve.
- Kontrollera patientidentifieringen på läkemedlets etikett (etiketter) och informationsbladet om tillverkningsplatsen.
- Förvaras i gasfasen av flytande kväve vid $\leq -135\text{ °C}$ tills den är klar för upptining och administrering.

Förberedelse före administrering

Förbered för infusionen

- Koordinera tidpunkten för upptining och infusion av Casgevy. Kontrollera infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptiningen så att Casgevy är tillgänglig för infusion när patienten är redo, eftersom Casgevy måste administreras inom 20 minuter efter att injektionsflaskan tinats upp. Tina och infundera innehållet i en injektionsflaska i taget.
- Säkerställ att patientens identitet överensstämmer med patientuppgifterna på Casgevyflaskan (Casgevyflaskorna) innan de tinats upp. Ta inte fram Casgevyflaskorna från kryoförvaringen om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med uppgifterna för den avsedda patienten.
- En dos av Casgevy kan rymmas i en eller flera kryokonserverade patientspecifika injektionsflaskor. Ta alla injektionsflaskor i beaktande och kontrollera att ingen injektionsflaska har passerat utgångsdatumet med hjälp av det medföljande informationsbladet om tillverkningsplatsen.
- Inspektera injektionsflaskan (-flaskorna) avseende eventuella sprickor före upptining. Om en injektionsflaska är skadad får innehållet inte infunderas.
- Samla ihop de tillbehör som behövs för att tina och dra upp läkemedlet från injektionsflaskan (-flaskorna). Med undantag för vattenbadet är dessa tillbehör för engångsbruk. Samla ihop tillräckligt med tillbehör för varje injektionsflaska som ska administreras:
 - Vattenbad

- Alkoholtorkar
- Adapter till injektionsflaska (för att möjliggöra extraktion utan nål)
- 18 mikron-filter i rostfritt stål
- 30 ml Luer-lock-spruta
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (5–10 ml behövs för varje injektionsflaska)
- 10 ml Luer-lock-spruta för sköljning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

Tina Casgevyflaskorna

- När dosen består av flera injektionsflaskor ska en injektionsflaska i taget tinas och administreras. Medan en injektionsflaska tinas måste återstående injektionsflaskor förvaras i kryoförvaring vid $\leq -135^{\circ}\text{C}$.
- Tina varje injektionsflaska vid 37°C i ett vattenbad. Se till att temperaturen i vattenbadet inte överstiger 40°C .
- Håll i flaskhalsen medan varje injektionsflaska tinas och skaka försiktigt medurs och moturs. Detta kan ta mellan 10 och 15 minuter.
- Lämna inte injektionsflaskan obevakad under upptining.
- Upptiningen är klar när inga iskristaller längre är synliga i injektionsflaskan.
- Ta upp injektionsflaskan ur vattenbadet omedelbart efter upptining.
- Den upptinade produkten ska se ut som en genomskinlig celldispersion fri från främmande partiklar.
- Infunderas inom 20 minuter efter upptining.
- Upptinat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Administrering av Casgevy

Casgevy är endast avsett för autolog användning. Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifieringen på Casgevyflaskan (Casgevyflaskorna). Infundera inte Casgevy om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.

Dosen för en patient kan bestå av flera flaskor. Alla injektionsflaskor måste administreras. Hela volymen av varje medföljande injektionsflaska måste infunderas. Om fler än en injektionsflaska medföljer ska varje injektionsflaska administreras helt innan nästa injektionsflaska tinas och infunderas.

Fäst adaptern och filtret

- Dra bort fliken på injektionsflaskans lock. Rengör membranet med en alkoholtork.
- Ta av locket på adapterspetsen.
- Tryck sedan med tummen och pekfingret på båda händerna in adaptern i injektionsflaskans membran med ett jämnt tryck tills du hör ett klick.
- Dra upp adaptern tills du känner att den låser sig.
- Fäst filtret på flaskadaptern.

Dra upp Casgevy från injektionsflaskan

- Fäst en tom 30 ml spruta på filtret.
- Dra upp hela läkemedelsvolymen från injektionsflaskan.
- Ta bort den läkemedelsfyllda sprutan från filtret och ställ åt sidan.
- Dra upp 5–10 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i den tomma 10 ml-sprutan.
- Fäst sprutan med natriumkloridlösning på filtret.
- Injicera natriumkloridlösningen i Casgevyflaskan och ta bort den tomma sprutan från filtret. Kassera den tomma sprutan.

- Fäst den läkemedelsfyllda sprutan på filtret.
- Dra upp innehållet i injektionsflaskan i läkemedelssprutan och ta sedan bort sprutan från filtret.
- Tillvalsetiketten för läkemedels-/patientidentifiering kan tas bort från informationsbladet om tillverkningsatsen och fästas på sprutan.

Administrera Casgevy via central venkateter

- Casgevy måste administreras inom 20 minuter efter att det tinats upp.
- Två personer ska kontrollera och verifiera patientens identifiering vid sängen före infusionen av varje injektionsflaska.
- Casgevy administreras som intravenös bolus (intravenös push).
- Den totala volymen Casgevy som administreras inom en timme får inte överstiga 2,6 ml/kg.
- Använd inte inline-filter vid Casgevyinfusionen.
- Efter administreringen av varje Casgevyflaska ska huvudslangen spolas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Upprepa stegen ovan för varje återstående injektionsflaska.

Efter administreringen av Casgevy

- Övervaka vitaltecken var 30:e minut från det att den första Casgevyflaskan infunderats till två timmar efter det att den sista Casgevyflaskan infunderats.
- Standardprocedurerna för handläggning efter HSCT ska följas efter Casgevyinfusionen.
- Bestråla alla eventuella blodprodukter som behövs inom de första 3 månaderna efter Casgevyinfusionen.
- Patienterna får inte donera blod, organ, vävnader eller celler någon gång i framtiden.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Casgevy måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Casgevy (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1787/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 februari 2024

Datum för den senaste förnyelsen: 12 februari 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före användningen av Casgevy (exagamglogen autotemcel) i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet med nationell behörig myndighet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsstat där Casgevy marknadsförs, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas förskriva, använda eller överse administreringen av Casgevy har tillgång till/tillhandahålls följande 2 utbildningspaket som belyser de betydande identifierade och potentiella riskerna med Casgevy. Dessa paket ska översättas till det lokala språket för att säkerställa att läkare och patienter förstår de föreslagna riskbegränsande åtgärderna:

• Utbildningsmaterial för läkare består av

- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Produktresumé
- Vägledning för patienter/vårdare
- Patientkort

• Patientinformationspaketet består av

- Vägledning för patienter/vårdare
- Patientkort
- Bipacksedel

• Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudpunkter:

- Hälso- och sjukvårdspersonal ska informera patienter som behandlas med Casgevy om att det finns en betydande identifierad risk för fördröjd inläkning av trombocytransplantatet och betydande potentiella risker för funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet samt genredigeringsrelaterad onkogenes. Patienterna ska informeras om hur dessa risker kan minimeras.

När Casgevy presenteras som ett behandlingsalternativ och innan ett behandlingsbeslut fattas ska hälso- och sjukvårdspersonalen diskutera nyttan och risken med Casgevy, inklusive följande:

- Fördröjd inläkning av trombocytttransplantat
 - Trombocyntalet ska övervakas och hanteras enligt standardriktlinjerna och den medicinska bedömningen. Bestämning av fullständig blodstatus och annan lämplig testning ska omedelbart övervägas närhelst kliniska symtom som tyder på blödning uppstår.
 - Patienterna ska informeras om risken för fördröjd inläkning av trombocytttransplantatet, vilka symtom och tecken som kan tyda på blödning och behovet av att kontakta sjukvården om de får några tecken eller symtom som tyder på blödning.
- Funktionssvikt hos neutrofiltransplantat
 - Patienterna ska övervakas avseende absolut neutrofilantal och infektioner och ska handläggas enligt standardriktlinjerna och den medicinska bedömningen. I händelse av funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet ska patienterna få infusion med omodifierade CD34⁺-räddningsceller.
 - Patienterna ska informeras om att de vid eventuell funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet efter behandling med Casgevy skulle de behöva en infusion av CD34⁺-räddningscellerna och inte få någon nytta av Casgevybehandlingen och fortfarande exponeras för de möjliga långsiktiga riskerna.
- Genredigeringsrelaterad onkogenes
 - Genredigeringsrelaterad onkogenes är en teoretisk risk. Efter behandling med Casgevy ska patienter övervakas årligen (inklusive fullständig blodstatus) enligt standardriktlinjer och medicinsk bedömning. Om blod- och benmärgsprover tas för diagnos av hematologisk malignitet, ska hälso- och sjukvårdspersonalen ta ytterligare prover för analys som ska utföras av innehavaren av godkännande för försäljning för utvärdering av sambandet mellan malignitet och Casgevybehandling, om en malign tumör bekräftas.
 - Patienterna ska informeras avseende den teoretiska risken för genredigeringsrelaterad onkogenes och uppsöka sjukvården vid dessa tecken och symtom på myelodysplasi, leukemi och lymfom.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen ska tillhandahålla patientkortet och vägledningen för patienter/vårdare till patienter/vårdare.
- Det finns begränsad information gällande långsiktiga effekter. Medverkan i den registerbaserade långtidsstudien som utvärderar de långsiktiga säkerhets- och effekresultaten hos patienter som fått Casgevy för behandling av betatalassemi eller sicklecellsjukdom ska därför uppmuntras. Hälso- och sjukvårdspersonalen ska påminna patienter om vikten av registrering i den 15-åriga registerbaserade studien av de långsiktiga effekterna och hur man får mer information.
- **Patientkortet** ska innehålla följande huvudpunkter:
 - Detta kort informerar hälso- och sjukvårdspersonalen om att patienten har fått infusion av Casgevy.
 - Patienten ska visa upp patientkortet för läkare eller sjuksköterska vid alla vårdbesök.
 - Patienten ska ta blodprover enligt läkarens anvisningar.
 - Patienten ska uppsöka sjukvården vid alla tecken på låga nivåer av trombocyter eller leukocyter: svår huvudvärk, onormala blåmärken, utdragen blödning, eller blödning utan skada (såsom näsblödning, blödning från tandköttet, blod i urinen, avföringen eller kräkning eller blodig upphostning), feber, frossa eller infektioner.

- Blodcancer är en teoretisk risk. Patienten ska rådgöra med sjukvården gällande alla tecken på utmattning, oförklarlig feber, nattliga svettningar, oförklarlig viktnedgång, frekventa infektioner, andnöd eller svullna lymfknotor.

- **Vägledning för patienter/anhöriga ska innehålla följande huvudpunkter:**

Vägledningen förklarar vikten av att förstå risker och nyttan med Casgevy-behandling till fullo och att det finns begränsad information om de långsiktiga effekterna.

Innan beslut fattas om behandlingsstart, diskuterar därför läkaren med patienten/vårdaren:

- Hur den viktiga identifierade risken för fördröjd inläkning av trombocytransplantat och den viktiga potentiella risken för funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet kan upptäckas och minimeras, inklusive behovet av regelbunden övervakning av trombocyter och neutrofiler med regelbundna blodprover tills de har återgått till en säker nivå.
- Förklara att det finns en teoretisk risk för genredigeringsrelaterad onkogenes och behovet av årlig kontroll.
- Förklara att patienten vid eventuell funktionssvikt hos neutrofiltransplantatet efter behandling med Casgevy måste infunderas med omodifierade räddningsceller och då inte får någon nytta av Casgevy medan patienten fortfarande exponeras för möjliga långsiktiga risker.
- Uppmaning om att uppsöka sjukvården vid tecken på låga trombocytnivåer: svår huvudvärk, onormala blåmärken, utdragen blödning, eller blödning utan skada (såsom näsblödning, blödning från tandköttet, blod i urinen, avföringen eller kräkning eller blodig upphostning).
- Uppmana patienten att rådgöra med sjukvården gällande alla tecken på låga nivåer av leukocyter: feber, frossa eller infektioner.
- Eftersom blodcancer är en teoretisk risk ska patienten uppmanas att rådgöra med sjukvården gällande alla tecken på blodcancer såsom utmattning, oförklarlig feber, nattliga svettningar, oförklarlig viktnedgång, frekventa infektioner, andnöd eller svullna lymfknotor.
- Patienten får ett patientkort som ska uppvisas för alla läkare eller sjuksköterskor vid alla vårdbesök.
- Informera om att det finns begränsad information avseende långsiktiga effekter av Casgevy och vikten av att delta i den 15-åriga registerbaserade långtidsövervakningsstudien.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare karakterisera den långsiktiga säkerheten och effekten för exagamlogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en studie baserad på data från ett register, enligt ett överenskommet protokoll.	31 december 2043

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten från studie 111, en fas 1/2/3-studie som utvärderar säkerheten och effekten för en engångsdos exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi.	31 augusti 2026
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten från studie 121, en fas 1/2/3-studie som utvärderar säkerheten och effekten för en engångsdos exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom.	31 augusti 2026
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten från studie 151, en fas 3-studie som utvärderar säkerheten och effekten för en engångsdos exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom i åldern 2–11 år.	31 december 2027
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in interimresultaten från studie 161, en fas 3b-studie som utvärderar säkerheten och effekten för en engångsdos exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi eller svår sicklecellsjukdom.	31 december 2027
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten från studie 171, en fas 3-studie som utvärderar säkerheten och effekten för en engångsdos exagamglogene autotemcel hos patienter med svår sicklecellsjukdom, genotyp β^S/β^C .	30 juni 2032
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en studie baserad på data från ett register, enligt ett överenskommet protokoll.	Interimrapport: 31 december 2027 Utvecklingsrapporter: med årlig förnyelse
För att bekräfta effekten och säkerheten för exagamglogene autotemcel hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och svår sicklecellsjukdom i åldern 12 år och äldre, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in interimresultaten från studie 131, en öppen långtidsuppföljningsprövning som utvärderar säkerheten och effekten för	Interimrapporter: 31 augusti 2026 och 31 augusti 2029

Beskrivning	Förfallodatum
exagamglogene autotemcel i 15 år hos patienter med transfusionsberoende betatalassemi och svår sicklecellsjukdom som fått behandling med exagamglogene autotemcel i tidigare kliniska prövningar.	

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Casgevy $4\text{--}13 \times 10^6$ celler/ml infusionsvätska, dispersion
exagamglogen autotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana CD34⁺-celler som redigerats i den erytroidspecifika enhancerregionen i *BCL11A*-genen. Varje injektionsflaska innehåller $4\text{--}13 \times 10^6$ celler/ml.
Detta läkemedel innehåller celler av mänskligt ursprung.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

CryoStor CS5 (innehåller dimetylsulfoxid och dextran 40). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

1,5–20 ml per injektionsflaska

Se informationsbladet om tillverkningsprocessen för antal injektionsflaskor och CD34⁺-celler per injektionsflaska för denna patient.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskorna i kartongen vid ≤ -135 °C tills de ska tinas upp och administreras. Får ej frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller blodkroppar från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1787/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Patientens id:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
COI-id:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Casgevy 4–13 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
exagamglogen autotemcel (CD34⁺-celler)
Endast för intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER
--

Patientens id:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
COI-id:
Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1,5–20 ml per injektionsflaska
Se informationsbladet om tillverkningsatsen för antal injektionsflaskor och CD34⁺-celler per injektionsflaska för denna patient.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ INFORMATIONSBLADET OM
TILLVERKNINGSSATSEN SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Casgevvy 4–13 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
exagamglogen autotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa humana CD34⁺-celler som redigerats i den erytroidspecifika enhancerregionen i *BCL11A*-genen. Varje injektionsflaska innehåller 4–13 × 10⁶ celler/ml.
Detta läkemedel innehåller celler av mänskligt ursprung.

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV
LÄKEMEDLET**

Information om den levererade tillverkningsatsen (de levererade tillverkningsatserna):

Tillverknings- satsnummer	COI	SEC	DIN (Lista alla skördar)	Antal injektions- flaskor	Total volym (ml)	Koncentration (× 10 ⁶ celler/ml)	Totalt antal CD34 ⁺ -celler (× 10 ⁶)

	Antal injektionsflaskor för dosen	Dos (× 10 ⁶ CD34 ⁺ celler/kg)
Totalt		

Sprutans etikett (etiketter) som ingår i detta paket: [En sprutetikett tryckt för varje injektionsflaska.]

Patientens id:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
COI-id:
Lot

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intravenös användning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Spara detta dokument och ha det tillgängligt under förberedelsen för administrering av Casgevy.
Endast för autolog användning.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskorna i kartongen vid $\leq -135\text{ °C}$ tills de ska tinas upp och administreras. När dosen består av flera injektionsflaskor ska en injektionsflaska i taget tinas och administreras. Efter upptining får produkten inte frysas ned på nytt.

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA

EXP

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller blodkroppar från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

SEC:
Patientens id:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
COI-id:
DIN:

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1787/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten eller anhöriga

Casgevy 4–13 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion exagamglogen autotemcel (CD34⁺-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Casgevy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Casgevy
3. Hur Casgevy tillverkas och ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Casgevy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Casgevy är och vad det används för

Vad Casgevy är

Casgevy är en genterapiprodukt som innehåller den aktiva substansen exagamglogen autotemcel.

Casgevy är tillverkat av dina egna blodstamceller, specifikt för dig. Blodstamcellerna kan omvandlas till andra blodkroppar, såsom röda blodkroppar, vita blodkroppar och blodplättar. Dessa celler samlas (skördas) från ditt blod, modifieras genetiskt och ges sedan tillbaka till dig genom en transplantation på ett sjukhus.

Vad Casgevy används för

Casgevy används för att behandla:

- **Personer i åldern 12 år och äldre med betatalassemi** som behöver regelbundna blodtransfusioner (transfusionsberoende talassemi). Personer med transfusionsberoende talassemi bildar, på grund av en gendefekt, inte tillräckligt med hemoglobin. Hemoglobin är ett protein i blodet som transporterar runt syre i hela kroppen. Detta orsakar anemi, och de behöver regelbundna blodtransfusioner.
- **Personer i åldern 12 år och äldre med sicklecellsjukdom** som ofta har smärtsamma besvär (så kallad vasoocklusion). Patienter med sicklecellsjukdom har en annan form av hemoglobin (sicklecellhemoglobin eller HbS) än andra personer på grund av en gendefekt. Hemoglobin S (HbS) leder till onormala röda blodkroppar, som är formade som månskärar som fäster ihop och kan inte röra sig genom blodkärlen så lätt. Detta kan göra så att blodkärlen blockeras, vilket kan leda till vasoocklusion.

Så fungerar Casgevy

Casgevy verkar genom att öka produktionen av en speciell typ av hemoglobin som kallas hemoglobin F (*fetalt hemoglobin* eller HbF). När man har mer HbF förbättras de röda blodkropparnas

produktion och funktion. Till följd av detta kanske personer med transfusionsberoende talassemi inte behöver blodtransfusioner och personer med sicklecellsjukdom kanske inte får vasoocklusion.

2. Vad du behöver veta innan du får Casgevy

Du ska inte få Casgevy

- om du är allergisk mot exagamglogen autotemcel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot något av innehållsämnen i läkemedlen som du kommer att få för att förbereda dig inför Casgevybehandlingen (se avsnitt 3).

Tala omedelbart om för läkaren om något av detta stämmer in på dig eller om du är osäker. Du kommer inte att få denna behandling om du är allergisk mot något av dessa läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Casgevy.

Före Casgevybehandlingen:

- Du kommer att få **två andra typer av läkemedel** innan du får Casgevy. Se avsnitt 3 för mer information om dessa läkemedel.
 - **Mobiliseringsläkemedel** för att flytta blodstamcellerna från benmärgen in i blodomloppet så att de kan skördas (samlas in) för tillverkningen av Casgevy. Detta steg tar 2–6 dagar.
 - **Konditioneringsläkemedel** ges till dig strax innan du får Casgevy. Detta skapar utrymme i benmärgen så att nya blodkropparna kan växa efter behandlingen med Casgevy.
- Läkaren kommer att prata med dig om **den eventuella effekten konditioneringsläkemedlet kan ha på fertiliteten**. Se nedan under "*Fertilitet hos män och kvinnor*".
- Hos personer med sicklecellsjukdom kan blodstamcellerna ha svårare att förflytta sig från benmärgen och det kan därför bli svårare att skörda dem, jämfört med hos personer med transfusionsberoende betatalassemi. Fler mobiliseringar och skördningar kan därför krävas vid sicklecellsjukdom än vid transfusionsberoende betatalassemi.

Efter Casgevybehandlingen:

- Du kommer att ha färre blodkroppar ett tag, tills Casgevy tar sig ordentligt i benmärgen. Detta innefattar följande:
 - Låga nivåer av blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera). Låga nivåer av blodplättar kan orsaka blödningar.
Tala omedelbart om för läkare om du får något av dessa tecken på låga nivåer av blodplättar: svår huvudvärk, onormala blåmärken, långvarig blödning eller blödning utan skador, exempelvis näsblödning, blödande tandkött, blod i urinen eller avföringen, blodig kräkning eller upphostning.
 - Låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar som vanligtvis förhindrar infektioner). Låga nivåer av neutrofiler kan göra det lättare att få infektioner.
Tala omedelbart om för läkare om du får något av dessa tecken på låga nivåer av vita blodkroppar: feber, frossa eller andra tecken på infektioner såsom halsont, hosta eller andnöd, smärta eller sveda vid urinerings, diarré, eller om du kissar ofta.
- Läkaren kommer att övervaka blodkroppsnivåerna och ge dig behandling efter behov. Läkaren kommer att berätta när blodplättarna och neutrofilerna återgår till säkra nivåer.
- Läkaren kommer att övervaka dina blodkroppsnivåer och din allmänna hälsa för att hjälpa forskare att förstå de långsiktiga effekterna av Casgevy.
- Hos vissa patienter kan hemoglobinnivåerna vara lägre än vad som normalt förväntas för deras ålder och kön.

- Efter behandling med Casgevy finns en teoretisk risk för blodcancer (myelodysplasi, leukemi eller lymfom), även om detta inte har setts i studier med Casgevy. Läkaren kommer att övervaka dig minst en gång om året i 15 år för eventuella tecken på blodcancer.
- De innehållsämnen i Casgevy som kallas dimetylsulfoxid (DMSO), dextran 40 och Cas9 kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera om du får tecken och symtom på en allergisk reaktion både under och efter behandling med Casgevy. Se även avsnitt 2 "Casgevy innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)".
- Casgevy testas för förekomst av infektiösa mikrober, men trots det kvarstår en liten risk för infektion. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kontrollera om du får tecken och symtom på infektioner och ge behandling efter behov.
- Efter Casgevybehandling **får du inte donera** blod, organ, vävnader eller celler.
- Casgevy tillverkas av dina egna celler och ges bara till dig. Uppgifter om cellbaserade läkemedel måste behållas i 30 år på sjukhuset där du får behandlingen. De uppgifter de behåller omfattar ditt namn, läkemedlets namn och tillverkningsnumret för det Casgevy som du fått.

Om Casgevybehandlingen inte kan fullföljas eller inte fungerar

Om Casgevy inte kan ges efter konditioneringsläkemedlet, eller om de modifierade blodstamcellerna inte tar sig i kroppen, kan läkaren besluta att ge dig en injektion i en ven som innehåller dina räddningsceller (dina egna ursprungliga och obehandlade blodstamceller) som skördas och förvaras innan behandlingen inleds (se avsnitt 3). Om du får räddningsceller får du ingen behandlingsnytta och behöver fortfarande behandling för antingen transfusionsberoende talassemi eller sicklecellsjukdom.

Barn under 12 års ålder

Casgevy ska inte ges till barn under 12 år. Det är ännu inte känt om Casgevy är säkert och effektivt för dessa barn.

Andra läkemedel och Casgevy

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte läkemedel som avlägsnar järn från kroppen (kelerare såsom dexteroxamin, deferipron och/eller deferasirox) under minst 7 dagar innan du får konditioneringsläkemedlet. Läkaren kommer att tala om för dig om och när du kan börja ta dessa läkemedel efter Casgevybehandlingen.

Ta inte andra läkemedel mot sicklecellsjukdom (som hydroxiurea/hydroxikarbamid, krizanlizumab eller voxelotor) under minst 8 veckor innan du får mobiliserings- och konditioneringsläkemedlen. Läkaren kommer att tala om för dig om och när du ska börja ta dessa läkemedel efter Casgevybehandlingen.

Vacciner som kallas "levande vacciner" får inte ges under 6 veckor före konditioneringsläkemedlet som används som förberedelse för Casgevybehandlingen. De får inte heller ges efter behandlingen medan immunsystemet (kroppens försvarssystem) återhämtar sig. Tala med läkare om du behöver ta några **vaccinationer**.

Graviditet

Denna behandling får inte ges under graviditet på grund av de eventuella effekterna av konditioneringsläkemedlet. Effekterna av Casgevy hos gravida kvinnor är inte kända. Tala med läkaren om graviditet efter Casgevybehandling.

Tala omedelbart med läkare om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter Casgevybehandlingen.

Om du är kvinna och kan bli gravid **får du ta ett graviditetstest** innan du börjar med mobiliserings- och konditioneringsläkemedlen för att säkerställa att du inte är gravid.

Preventivmedel för män och kvinnor

Om du är en kvinna som kan bli gravid, eller om du är en man som kan skaffa barn, **måste du använda ett effektivt preventivmedel** från det att mobiliseringsbehandling inleds och **i minst 6 månader** efter att du fått Casgevy. Tala med läkaren om vilka preventivmedel som är lämpliga.

Amning

Amning måste avbrytas under konditioneringen på grund av de eventuella effekterna av konditioneringsläkemedlet. Det är inte känt om innehållsämnen i Casgevy kan passera över i bröstmjolk. Läkaren kommer att diskutera med dig gällande barnets nytta av amningen kontra de potentiella riskerna med behandlingen.

Fertilitet hos män och kvinnor

Det kanske inte är möjligt för dig att bli gravid eller bli far till ett barn efter att du har fått konditioneringsläkemedlet. **Diskutera dina alternativ med läkaren före behandlingen.** Dessa kan innefatta lagring av fortplantningsmaterial (till exempel ägg eller spermier) för användning senare.

Körförmåga och användning av maskiner

Mobiliseringsläkemedlet och konditioneringsläkemedlen som ges före Casgevybehandlingen kan orsaka yrsel och trötthet. Om du känner dig yr, trött eller sjuk ska du inte köra bil, använda maskiner eller delta i aktiviteter där du behöver vara uppmärksam.

Casgevy innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller cirka 5,3–70 mg natrium (huvudingrediens i bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,3–4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Det totala antalet injektionsflaskor som en dos består av varierar mellan patienter.

Detta läkemedel innehåller cirka 50 mg DMSO per milliliter. Se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”.

3. Hur Casgevy tillverkas och ges

Casgevy ges endast en gång.

Casgevy får endast ges på en auktoriserad behandlingsklinik (specialistsjukhus) av läkare med erfarenhet av stamcellstransplantationer och behandling av patienter med blodsjukdomar som transfusionsberoende talassemi och sicklecellsjukdom.

STEG 1: Före Casgevybehandlingen kommer läkaren att ge dig ett **mobiliseringsläkemedel**. Detta läkemedel flyttar blodstamcellerna från benmärgen in i blodomloppet. Cellerna skördas sedan i en maskin som separerar de olika blodkropparna (detta kallas *aferes*). Hela steget kan upprepas mer än en gång. Varje skördesteg tar ungefär en vecka.

Man skördar också så kallade **”räddningsceller”** och förvarar dem på sjukhuset. Det är dina befintliga blodstamceller och de hålls obehandlade, utifall att det skulle uppstå problem i behandlingsprocessen. Se ovan i avsnitt 2, *”Om Casgevybehandlingen inte kan fullföljas eller inte fungerar”*.

STEG 2: Dina blodstamceller skickas till tillverkningsstället där de **används för att tillverka Casgevy**. Det kan ta upp till 6 månader från det att cellerna skördas för att tillverka och testa Casgevy till att det skickas tillbaka till läkaren.

STEG 3: Strax före stamcellstransplantationen ger läkaren dig ett **konditioneringsläkemedel** på sjukhus. Detta steg tar cirka 2 till 6 dagar och förbereder dig för behandlingen genom att avlägsna celler från benmärgen, så att de kan ersättas med de modifierade cellerna i Casgevy. Efter att du har

fått läkemedlet sjunker antalet blodkroppar till mycket låga nivåer (se avsnitt 4). Du stannar kvar på sjukhuset tills efter Casgevyinfusionen.

STEG 4: En eller flera injektionsflaskor med Casgevy ges som en injektion i en ven genom en central venkateter. Centrala venkatetrar är tunna, böjliga slangar som förs in av en läkare i en stor ven för att få åtkomst till blodomloppet. Riskerna med katetrar är infektioner och att blodproppar bildas. Läkaren och sjuksköterskorna kommer att övervaka dig för eventuella komplikationer relaterade till den centrala venkatetern. Det kan ta några timmar att ge alla injektioner. När du fått Casgevy får du stanna på sjukhuset så att vårdteamet noggrant kan övervaka din återhämtning. Detta kan ta cirka två månader, men tiderna kan variera. En läkare avgör när du får åka hem.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala med läkare eller sjuksköterska om eventuella biverkningar.

Vissa biverkningar är relaterade till mobiliseringsläkemedlet och konditioneringsläkemedlet. Läs även bipacksedeln för dessa läkemedel.

Följande allvarliga biverkningar kan uppträda inom de första dagarna eller veckorna efter behandlingen, men de kan också utvecklas mycket senare.

- Smärta i övre delen av magen på höger sida under revbenen, gulfärgning av ögonen eller huden, snabb viktökning, svullnad av armarna, benen och magen samt andningssvårigheter.
Detta kan vara tecken på en allvarlig leversjukdom som kallas venös ocklusiv leversjukdom.
- Svår huvudvärk, onormala blåmärken, långvarig blödning eller blödning utan skador, såsom näsblödning, blödande tandkött, blod i urinen eller avföringen, blodig kräkning eller upphostning.
Detta kan vara tecken på trombocytopeni, låga nivåer av blodplättar, vilket kan minska blodets förmåga att koagulera och leda till blödning.
- Feber, frossa eller infektioner.
Detta kan vara tecken på neutropeni, låga nivåer av vita blodkroppar (så kallade neutrofiler), som bekämpar infektioner.

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av ovanstående biverkningar.

Övriga biverkningar som förekommer med mobiliseringsläkemedlet och cellskörden

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående
- kräkningar
- huvudvärk
- ont i magen
- muskel- eller skelettsmärta

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- lungproblem med symtom på plötslig bröstsmärta, feber, andningssvårigheter samt tecken på vätskeansamling i lungorna på bröstrontgen, vilket sker vid sicklecellsjukdom (akut bröstsyndrom)
- smärtsam sicklecellkris (sicklecellanemi med kris (besvär))
- feber
- höga nivåer av vita blodkroppar (leukocytos)
- diarré
- ont i munnen och halsen
- domningar i munnen

- ont i lederna
- generell smärta
- trötthetskänsla
- låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- låga nivåer av magnesium i blodet (hypomagnesemi)
- höga nivåer av fosfat i blodet (hyperfosfatemi)

Övriga biverkningar som förekommer med konditioneringsläkemedlet

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- feber under en period med låga nivåer av neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) (febril neutropeni)
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- låga nivåer av lymfocyter, en typ av vita blodkroppar (lymfopeni)
- låga nivåer av vita blodkroppar (leukopeni)
- låga nivåer av kalium i blodet (hypokalemi)
- höga nivåer av fosfat i blodet (hyperfosfatemi)
- låga nivåer av magnesium i blodet (hypomagnesemi)
- låga nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- vätskeansamling
- huvudvärk
- feber
- trötthetskänsla
- näsblod
- illamående
- kräkningar
- ont i magen
- inflammation i magslemhinnan
- förstoppning
- diarré
- ont i munnen och halsen
- slemhinneinflammation, till exempel i tandköttet (mukosit)
- minskad aptit
- viktnedgång
- muskel- eller skelettsmärta
- torr hud
- fjällande hud
- missfärgad hud och naglar
- små blodprickar under huden
- hudutslag
- håravfall (alopeci)
- höga nivåer av bilirubin, ett nedbrytningsämne av röda blodkroppar, som kan orsaka gulfärgning av huden och ögonen (hyperbilirubinemi)
- förhöjda nivåer av ett leverenzym (alaninaminotransferas)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- flera lunginflammationsliknande symtom, såsom feber, frossa, hosta och andningsbesvär, som uppstår utan tecken på lunginfektion (idiopatiskt pneumonisyndrom)
- oförmåga för lungorna att tillsätta syre i blodet (andningssvikt)
- andningssvårigheter
- infektion i blodet (sepsis)
- infektion i blodet som orsakats av Klebsiella-bakterier (klebsiella sepsis)
- lunginfektion (pneumoni)
- infektion i munnen som orsakats av svamp (oral kandidos)

- infektion i hårsäckar (follikulit)
- förhöjd hjärtfrekvens (takykardi)
- förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet (aspartataminotransferas, gammaglutamyltransferas)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- låga syrenivåer i blodet (hypoxi)
- förstörd lever
- förstörd mjälte
- nervskada i armar och/eller ben som orsakar smärta eller domningar, brännande känsla och stickningar (perifer neuropati)
- besvär med nerver som orsakar smärta eller domningar, brännande känsla och stickningar (perifer sensorisk neuropati)
- nervsmärta
- problem med smaksinnet
- suddig syn
- torra ögon
- värmevallningar
- hosta
- matsmältningsbesvär
- sjukdom där magsyra stiger upp från magsäcken till matstruben (esofagus) (gastroesofageal refluxsjukdom)
- blödande tandkött
- ont i halsen
- svårt att svälja
- inflammation i tjocktarmen som orsakar smärta och diarré (kolit)
- matstrupsinflammation (esofagit)
- blodiga kräkningar
- ändtarmsblödning
- inflammation i magsäcken och mag-tarmkanalen
- sårbildning i munnen
- generell smärta
- smärta vid urinering
- blod i urinen
- utebliven menstruation
- blödning mellan menstruationerna
- oregelbunden menstruation
- smärta i vulva och slidan
- tidig menopaus
- viktökning
- blåmärken
- klåda
- hudrodnad
- rispor eller skrapsår i huden
- låga nivåer av alla typer av blodkroppar (pancytopeni)
- låga nivåer av retikulocyter, en typ av omogna röda blodkroppar (retikulocytopeni)
- blödning i ett område av hjärnan som involverar balans och koordination (cerebellär blödning)
- onormal ansamling av vätska som omger hjärnan och ryggmärgen (hydrocefalus)
- låga nivåer av albumin, ett blodprotein (hypoalbuminemi)
- låga nivåer av kalcium (hypokalcemi)
- ledsmärta
- längre tid för blodet att koagulera (levra sig)
- högre nivåer av en indikator på inflammation (C-reaktivt protein)

- längre tid för de transplanterade cellerna att börja växa och producera normala blodkroppar (fördröjd inläkning av transplantat)

Övriga biverkningar som förekommer med Casgevy

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- sjukdom i immunsystemet (hemofagocytisk lymfohistiocytos), där typer av vita blodkroppar (histiocyter och lymfocyter) ansamlas i organ, vilket orsakar ökad inflammation och vävnadsdestruktion. Symtomen kan omfatta feber som inte beror på infektion och inte svarar på antibiotika, förstörd lever och/eller mjälte, hudutslag, andningsbesvär, lätt att få blåmärken, lågt blodtryck, avvikelser i njurarna och hjärtbesvär
- andningssvårigheter som kan kräva syrgas för att hjälpa dig att andas, ibland med smärta i bröstet, feber, frossa eller hosta (chocklunga)
- flera lunginflammationsliknande symptom, såsom feber, frossa, hosta och andningsbesvär, som uppstår utan tecken på lunginfektion (idiopatiskt pneumonisyndrom)
- ökad hjärtfrekvens (takykardi)
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- låga nivåer av vita blodkroppar (leukopeni)
- låga nivåer av kalcium i blodet (hypokalcemi)
- huvudvärk
- känsla av domningar och stickningar (parestesi)
- näsblod
- hudutslag
- små blodprickar under huden
- feber
- frossa
- längre tid för de transplanterade cellerna att börja växa och producera normala blodkroppar (fördröjd inläkning av transplantat)
- reaktioner såsom frossa och ökad hjärtfrekvens vid tidpunkten då du får Casgevy (infusionsrelaterade reaktioner)

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får någon av dessa biverkningar. **Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska** om någon av dessa biverkningar förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Casgevy ska förvaras

Denna information är endast avsedd för läkare och sjuksköterskor.

Eftersom detta läkemedel kommer att ges av en behörig läkare eller sjuksköterska är de ansvariga för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användningen samt för korrekt avfallshantering.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje injektionsflaska.

Förvaras fryst, vid eller under -135 °C i upp till två år. Förvara injektionsflaskan/flaskorna i kartongen tills det är dags för upptining. Tina en injektionsflaska åt gången. Tina inte injektionsflaskan förrän det

är dags för infusionen. Får ej frysas ned på nytt efter upptining. Efter att Casgevy har tinats ska det förvaras vid rumstemperatur (20 °C till 25 °C) och infunderas inom 20 minuter.

Detta läkemedel innehåller humana blodkroppar. Oanvänt läkemedel måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är exagamglogen autotemcel: Varje milliliter Casgevy innehåller $4-13 \times 10^6$ celler (blodstamceller).
- Övriga innehållsämnen är en lösning som används för att bevara frysta celler, som innehåller natrium, dimetylsulfoxid (DMSO) och dextran 40. Se avsnitt 2 "Vad du behöver veta innan du får Casgevy".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Casgevy är en semitransparent dispersion för infusion. Casgevy levereras i injektionsflaskor som innehåller 1,5 ml till 20 ml. En eller flera injektionsflaskor är förpackade i en kartong. En kartong kan innehålla upp till 9 injektionsflaskor. Antalet injektionsflaskor är specifikt för varje patients dos. Din dos kan bestå av flera injektionsflaskor och kartonger.

Varje kartong och injektionsflaska är märkt med ditt namn och födelsedatum samt kodade uppgifter som identifierar dig som avsedd mottagare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Endast för hälso- och sjukvårdspersonal

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Casgevy är endast avsedd för autolog användning. Läkemedlet får inte provtas, ändras eller bestrålas. Bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

Detta läkemedel innehåller humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Casgevy måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Mottagande och förvaring av Casgevy

- Casgevy skickas till behandlingskliniken i en kryobehållare.
- Kontrollera patientidentifieringen på läkemedlets etikett/etiketter och informationsbladet om tillverkningssatsen.
- Förvaras i gasfasen av flytande kväve vid $\leq -135\text{ °C}$ tills den är klar för upptining och administrering.

Förberedelse före administrering

- Koordinera tidpunkten för upptining och infusion av Casgevy. Kontrollera infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptiningen så att Casgevy är tillgänglig för infusion när patienten är redo, eftersom Casgevy måste administreras inom 20 minuter efter att injektionsflaskan tinats upp. Tina och infundera en injektionsflaska i taget.
- Kontrollera att patientens identitet överensstämmer med patientuppgifterna på Casgevyflaskan (Casgevyflaskorna) innan de tinats upp. Tina inte Casgevyflaskorna om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med uppgifterna för den avsedda patienten.
- En dos av Casgevy kan rymmas i en eller flera kryokonserverade patientspecifika injektionsflaskor. Ta alla injektionsflaskor i beaktande och kontrollera att ingen injektionsflaska har passerat utgångsdatumet med hjälp av det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen.
- Samla ihop de tillbehör som behövs för att tina och dra upp läkemedlet från injektionsflaskan (-flaskorna). Med undantag för vattenbadet är dessa tillbehör för engångsbruk. Samla ihop tillräckligt med tillbehör för varje injektionsflaska som ska administreras:
 - Vattenbad
 - Alkoholtorkar
 - Adapter till injektionsflaska (för att möjliggöra extraktion utan nål)
 - 18 mikron-filter i rostfritt stål
 - 30 ml Luer-lock-spruta
 - Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (5–10 ml behövs för varje injektionsflaska)
 - 10 ml Luer-lock-spruta för sköljning med natriumkloridlösning

Upptining av Casgevyflaskorna

- När dosen består av flera injektionsflaskor ska en injektionsflaska i taget tinas och administreras. Medan en injektionsflaska tinas måste återstående injektionsflaskor förvaras i kryoförvaring vid $\leq -135\text{ °C}$.
- Tina varje injektionsflaska vid 37 °C i ett vattenbad. Se till att temperaturen i vattenbadet inte överstiger 40 °C .

- Håll i flaskhalsen medan varje injektionsflaska tinas och skaka försiktigt medurs och moturs. Detta kan ta mellan 10 och 15 minuter. Lämna inte injektionsflaskan obevakad under upptining.
- Upptiningen är klar när inga iskristaller längre är synliga i injektionsflaskan.
- Ta upp injektionsflaskan ur vattenbadet omedelbart efter upptining.
- Den upptinade produkten ska se ut som en genomskinlig suspension av celler fri från främmande partiklar.
- Infunderas inom 20 minuter efter upptining.
- Uppdatat läkemedel får inte frysas ned på nytt.

Administrering av Casgevy

Casgevy är endast avsett för autolog användning. Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifieringen på Casgevyflaskan (Casgevyflaskorna). Infundera inte Casgevy om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte överensstämmer med den avsedda patienten.

Dosen för en patient kan bestå av flera injektionsflaskor. Alla injektionsflaskor måste administreras. Hela volymen av varje medföljande injektionsflaska måste infunderas. Om fler än en injektionsflaska medföljer **ska varje injektionsflaska administreras helt innan nästa injektionsflaska tinas och infunderas.**

1. Fäst adaptern och filtret

- Dra bort fliken på injektionsflaskans lock. Rengör membranet med en alkoholtork.
- Ta av locket på adapterspetsen.
- Tryck sedan med tummen och pekfingeret på båda händerna in adaptern i injektionsflaskans membran med ett jämnt tryck tills du hör ett klick.
- Dra upp adaptern tills du känner att den låser sig.
- Fäst filtret på flaskadaptern.

2. Dra upp Casgevy från injektionsflaskan

- Fäst en tom 30 ml spruta på filtret.
- Dra upp hela läkemedelsvolymen från injektionsflaskan.
- Ta bort den läkemedelsfyllda sprutan från filtret och ställ åt sidan.
- Dra upp 5–10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i den tomma 10 ml-sprutan.
- Fäst sprutan med natriumkloridlösning på filtret.
- Injicera natriumkloridlösningen och ta bort den tomma sprutan från filtret. Kassera den tomma sprutan.
- Fäst den läkemedelsfyllda sprutan på filtret.
- Dra upp innehållet i injektionsflaskan i läkemedelssprutan och ta sedan bort sprutan från filtret.
- Tillvalsetiketten för läkemedels-/patientidentifiering kan tas bort från informationsbladet om tillverkningssatsen och fästas på sprutan.

3. Administrera Casgevy via en central venkateter

- Casgevy måste administreras inom 20 minuter efter att det tinats upp.
- Två personer ska kontrollera och verifiera patientens identifiering vid sängen före infusionen av varje injektionsflaska.
- Casgevy administreras som intravenös bolus.
- Den totala volymen Casgevy som administreras inom en timme får inte överstiga 2,6 ml/kg.
- Använd inte inline-filtrer vid Casgevyinfusionen.
- Efter administreringen av varje Casgevyflaska ska huvudslangen spolas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Upprepa stegen ovan för varje återstående injektionsflaska.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Casgevy måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Casgevy (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.