

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Casgevy 4 - 13 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Casgevy (exagamglogene autotemcel) is een genetisch gemodificeerde, autologe, met CD34⁺-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en progenitorcellen (HSPC's) bevat die *ex vivo* zijn bewerkt met behulp van CRISPR/Cas9 in de regio met erytroïdespecifieke *enhancers* van het *BCL11A*-gen.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke injectieflacon van Casgevy bevat exagamglogene autotemcel in een batchafhankelijke concentratie van een genetisch gemodificeerde, autologe, met CD34⁺-cellen verrijkte populatie. Het geneesmiddel is verpakt in een of meerdere injectieflacons met in totaal een dispersie voor infusie van 4-13 × 10⁶ cellen/ml van een levensvatbare, met CD34⁺-cellen verrijkte populatie, gesuspenderd in een cryopreservatieve oplossing.

Elke injectieflacon bevat 1,5 tot 20 ml dispersie voor infusie.

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder het aantal toe te dienen injectieflacons (zie rubriek 6), wordt weergegeven in het batchinformatieblad (LIS) dat zich bevindt aan de binnenzijde van het deksel van het voor het vervoer gebruikte stikstofvat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 50 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml.

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een doorschijnende dispersie van cellen voor infusie, zonder vreemde deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

β-thalassemie

Casgevy is geïndiceerd voor de behandeling van transfusieafhankelijke β-thalassemie (TDT) bij patiënten van 12 jaar en ouder voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie

(HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

Sikkelcelziekte

Casgevy is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten van 12 jaar en ouder met recidiverende vaso-occlusieve crises (VOC's) voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) geschikt is en een humaan leukocytenantigeen (HLA)-gematchte, gerelateerde HSC-donor niet beschikbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Casgevy moet in een gekwalificeerd behandelcentrum worden toegediend door een arts met ervaring met HSC-transplantatie en met de behandeling van patiënten met β -hemoglobinopathieën, die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en in de begeleiding van patiënten die met het geneesmiddel zijn behandeld.

Voordat mobilisatie, aferese en myeloablatieve conditionering worden ingesteld, moet worden bevestigd dat hematopoëtische stamceltransplantatie geschikt is voor de patiënt.

Dosering

Casgevy is bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis die een dispersie voor infusie met levensvatbare CD34⁺-cellen bevat in een of meerdere injectieflacons.

De minimale aanbevolen dosis Casgevy is 3×10^6 CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht.

Zie het begeleidende batchinformatieblad (LIS) voor aanvullende informatie over de dosering.

Mobilisatie en aferese

Patiënten moeten CD34⁺-HSPC-mobilisatie, gevolgd door aferese, ondergaan om de CD34⁺-cellen te isoleren voor vervaardiging van het geneesmiddel.

Maximaliseer de verzameling van CD34⁺-cellen voor productvervaardiging tijdens elke mobilisatie- en aferesecyclus. Voer per cyclus op twee opeenvolgende dagen een celverzameling uit voor productvervaardiging, indien het klinisch wordt verdragen. Voor vervaardiging van het product is het aanbevolen totale aantal verzamelde cellen minstens 20×10^6 CD34⁺-cellen/kg. De verzamelde cellen moeten verzonden worden voor vervaardiging van het product ook al is het totale beoogde aantal verzamelde cellen niet bereikt. Daarnaast moeten er minstens 2×10^6 CD34⁺-cellen/kg verzameld worden als reserveverzameling van ongemodificeerde noodcellen. Indien nodig, kan er op de derde dag een celverzameling uitgevoerd worden om een reserveverzameling van noodcellen te verkrijgen.

Als de minimale dosis Casgevy niet wordt gehaald na de initiële vervaardiging van het geneesmiddel, moet de patiënt aanvullende mobilisatie- en aferesecycli ondergaan om meer cellen te verkrijgen voor aanvullende vervaardiging van het product. Tussen twee mobilisatie- en aferesecycli moet een tussenperiode van ten minste 14 dagen zitten.

De reserveverzameling van $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg van ongemodificeerde noodcellen moeten bij de patiënt worden verzameld en gecryopreserveerd voorafgaand aan myeloablatieve conditionering en infusie met Casgevy.

De ongemodificeerde cellen kunnen nodig zijn voor een noodbehandeling bij een van de volgende situaties: aantasting van Casgevy na het instellen van myeloablatieve conditionering en vóór infusie

van Casgevy; falen van *engraftment* (aanslaan) van neutrofielen; of verlies van *engraftment* na infusie met Casgevy.

Zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het mobilisatieregime dat is gebruikt in het klinische onderzoek. Raadpleeg vóór behandeling met Casgevy de Samenvatting (en) van de productkenmerken voor het (de) mobilisatiegeneesmiddel(en).

β -thalassemie

Het wordt aanbevolen dat patiënten vóór de afereseprocedure een of meerdere transfusies krijgen met rode bloedcellen (RBC) teneinde de totale hemoglobine (Hb)-concentratie op ≥ 11 g/dl te handhaven.

Sikkelcelziekte

Vóór aferese wordt aanbevolen dat patiënten RBC-uitwisseling of eenvoudige transfusie(s) ondergaan teneinde de hemoglobine S (HbS)-waarden op $< 30\%$ van totaal Hb en tegelijkertijd de totale Hb-concentratie op ≤ 11 g/dl te handhaven.

Ziektemodificerende therapieën (bijv. hydroxyureum/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) moeten gedurende 8 weken vóór de geplande start van mobilisatie en conditionering worden stopgezet.

Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) mag niet worden toegediend voor mobilisatie bij patiënten met sikkelcelziekte.

Voorbehandeling conditionering

Volledige myeloablatieve conditionering moet worden toegediend voorafgaand aan de infusie van Casgevy. Conditionering mag pas worden ingesteld als de volledige set injectieflacons die de volledige dosis Casgevy vormen, in het gekwalificeerde behandelcentrum is ontvangen en de beschikbaarheid van de reserveverzameling van ongemodificeerde CD34⁺-cellen is bevestigd. Zie rubriek 5.1 voor een beschrijving van het conditioneringsregime dat is gebruikt in het klinische onderzoek. Raadpleeg vóór behandeling de Samenvatting(en) van de productkenmerken voor het (de) geneesmiddel(en) voor myeloablatieve conditionering.

β -thalassemie

Het wordt aanbevolen dat de totale Hb-concentratie van de patiënt op ≥ 11 g/dl wordt gehandhaafd gedurende 60 dagen vóór de myeloablatieve conditionering.

Sikkelcelziekte

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende ten minste de 8 weken vóór het instellen van myeloablatieve conditionering RBC-uitwisseling of eenvoudige transfusie(s) ondergaan, teneinde de HbS-waarden op $< 30\%$ van totaal Hb en tegelijkertijd de totale Hb-concentratie op ≤ 11 g/dl te handhaven. Bij het instellen van uitwisselingen of eenvoudige transfusies met rode bloedcellen moeten ziektemodificerende therapieën (bijv. hydroxyureum/hydroxycarbamide, crizanlizumab, voxelotor) worden stopgezet.

IJzerchelatietherapie moet ten minste 7 dagen vóór myeloablatieve conditionering worden stopgezet.

Profylaxe voor epileptische aanvallen moet ook worden overwogen. Raadpleeg voor informatie over geneesmiddelinteracties de Samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel dat wordt gebruikt voor myeloablatieve conditionering.

Profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (VOD, *veno-occlusive disease*) van de lever/sinusoïdale obstructie-syndroom van de lever moet overwogen worden, in overeenstemming met de richtlijnen van de instelling.

Voordat wordt gestart met het myeloablatieve conditioneringsregime moet worden bevestigd dat de volledige set injectieflacons die de dosis van Casgevy vormt en de ongemodificeerde noodcellen

beschikbaar zijn. Zie het met de productverzending meegeleverde batchinformatieblad (LIS) voor bevestiging van het aantal injectieflacons en de totale dosis Casgevy.

Premedicatie

Het wordt aanbevolen om vóór infusie van Casgevy premedicatie met paracetamol en difenhydramine of vergelijkbare geneesmiddelen toe te dienen, in overeenstemming met de richtlijnen van de instelling om de kans op een infusiereactie te verkleinen.

Speciale populaties

Patiënten van 35 jaar en ouder

Casgevy is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 35 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Casgevy bij deze populatie zijn niet vastgesteld. Het voordeel van behandeling bij individuele patiënten moet worden afgewogen tegen de risico's van HSC-transplantatie.

Nierfunctiestoornis

Casgevy is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis, gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m². Een dosisaanpassing is niet nodig.

Leverfunctiestoornis

Casgevy is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een dosisaanpassing is niet nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Casgevy bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten die seropositief zijn voor een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV)

Casgevy is niet onderzocht bij patiënten met HIV-1, HIV-2, HBV of HCV. Er moet worden gescreend op HIV-1, HIV-2, HBV en HCV en alle andere infectieuze stoffen in overeenstemming met de lokale richtlijnen voordat cellen worden verzameld voor de vervaardiging. Casgevy mag niet worden gebruikt bij patiënten met actieve HIV-1, HIV-2, HBV of HCV.

Patiënten met een voorafgaande HSC-transplantatie

Casgevy is niet onderzocht bij patiënten die een eerdere allogene of autologe HSC-transplantatie hebben ondergaan. Een behandeling met Casgevy wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Casgevy is uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik.

Na voltooiing van het myeloablatieve conditioneringsregime moet ten minste 48 uur worden gewacht voordat de infusie met Casgevy wordt toegediend. Casgevy moet tussen ten minste 48 uur en ten hoogste 7 dagen na de laatste dosis van de myeloablatieve conditionering worden toegediend.

Vóór ontdooiing en toediening moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de injectieflacon(s) van Casgevy en de bijbehorende documentatie. Het totale aantal toe te dienen injectieflacons moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiëntspecifieke informatie op het batchinformatieblad (LIS) (zie rubriek 4.4).

Casgevy wordt toegediend als een intraveneuze bolus via een centraal veneuze katheter. De infusie met Casgevy moet zo snel mogelijk en niet langer dan 20 minuten na ontdooien worden voltooid. In het geval dat meer dan één injectieflacon wordt geleverd, **moeten alle injectieflacons worden toegediend**. De volledige inhoud van elke injectieflacon moet worden geïnfundeed.

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van Casgevy, zie rubriek 6.6.

Na toediening van Casgevy

Standaardprocedures voor monitoring en behandeling van de patiënt na HSC-transplantatie moeten worden gevolgd na de infusie van Casgevy, met inbegrip van monitoring van het volledige bloedbeeld en de noodzaak van transfusie.

Bloedproducten die noodzakelijk zijn binnen de eerste 3 maanden na infusie van Casgevy, moeten worden bestraald.

Het kan noodzakelijk zijn om na infusie van Casgevy opnieuw te starten met ijzerchelatie. Het gebruik van niet-myelosuppressieve ijzerchelatoren moet worden vermeden gedurende ten minste 3 maanden en het gebruik van myelosuppressieve ijzerchelatoren gedurende ten minste 6 maanden na infusie van Casgevy. Flebotomie kan worden gebruikt in plaats van ijzerchelatie, wanneer dit aangewezen is (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Contra-indicaties voor geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering moeten in overweging worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen en voorzorgen voor geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering moeten in overweging worden genomen.

Traceerbaarheid

De vereisten voor de traceerbaarheid van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om de traceerbaarheid te waarborgen, moeten de productnaam, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het geneesmiddel worden bewaard.

Autoloog gebruik

Casgevy is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Casgevy mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en het batchinformatieblad (LIS) niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

Overdracht van een infectieus agens

Hoewel Casgevy op steriliteit, mycoplasma en endotoxinen wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Casgevy toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en hen zo nodig op passende wijze behandelen.

Overgevoeligheidsreacties

De kans bestaat dat zich overgevoeligheidsreacties voordoen met Casgevy, waaronder als gevolg van Cas9. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen het gevolg zijn van dimethylsulfoxide (DMSO) of dextran 40 in Casgevy. Patiënten moeten nauwlettend geobserveerd worden tijdens en na de infusie. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofsaturatie) en het optreden van symptomen moeten worden gemonitord vóór de start van de infusie, en ongeveer om de 30 minuten nadat de eerste injectieflacon met Casgevy geïnfundeerd werd tot 2 uur na de laatste injectieflacon met Casgevy.

Potentieel falen van *engraftment* van neutrofielen

Falen van *engraftment* van neutrofielen is een potentieel risico bij hematopoëtische stamceltransplantatie, gedefinieerd als het niet bereiken van *engraftment* van neutrofielen na infusie van Casgevy en de noodzaak van gebruik van ongemodificeerde CD34⁺-noodcellen. Patiënten moeten worden gemonitord voor absolute neutrofielentellingen (ANC, *absolute neutrophil count*) en infecties moeten worden behandeld in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. In geval van falen van *engraftment* van neutrofielen moeten bij patiënten CD34⁺-noodcellen worden geïnfundeerd (zie rubriek 4.8).

Vertraagde *engraftment* van trombocyten

In vergelijking met allogene HSC-transplantatie zijn langere mediane *engraftment*-tijden voor trombocyten waargenomen bij behandeling met Casgevy. Er is een groter risico op bloedingen totdat *engraftment* van trombocyten is bereikt.

Patiënten moeten worden gemonitord voor bloedingen in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. Trombocyten moeten frequent worden geteld totdat *engraftment* en herstel van trombocyten zijn bereikt. Telling van bloedcellen en andere geschikte tests moeten plaatsvinden wanneer klinische symptomen een dreigende bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8).

Risico op onvoldoende mobilisatie/aferese bij patiënten met SCZ

Patiënten met SCZ vereisen mogelijk meer mobilisatie- en aferesecycli dan patiënten met TDT en lopen een groter risico op falen van voldoende mobilisatie/aferese. Zie rubriek 4.2 voor het aanbevolen totaal aantal verzamelde CD34⁺-cellen. Zie rubriek 5.1 voor informatie over het gemiddelde aantal mobilisatie- en aferesecycli, en algemene percentages van stopzetting.

Oncogenese gerelateerd aan genbewerking

Er werden geen gevallen van myelodysplasie, leukemie of lymfoom gemeld in klinische onderzoeken met Casgevy. Oncogenese gerelateerd aan genbewerking is een theoretisch risico. Na behandeling met Casgevy moeten patiënten minstens jaarlijks worden gemonitord (met inbegrip van een volledig bloedbeeld) gedurende 15 jaar. Als myelodysplasie, leukemie of lymfoom wordt gedetecteerd, moet contact worden opgenomen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder om de gepaste monsters voor analyse te bepalen.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken met Casgevy zijn geen immuungemedieerde reacties waargenomen. Het is onbekend of voorgevormde antilichamen tegen Cas9, inclusief na recente infectie met *Streptococcus pyogenes*, zouden kunnen leiden tot immuungemedieerde reacties en/of klaring van cellen met resterend Cas9.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Casgevy zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie.

Follow-up op lange termijn

Patiënten moeten jaarlijks worden gemonitord (met inbegrip van het volledige bloedbeeld) in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen in een langlopend follow-upprogramma om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van Casgevy op lange termijn.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 5,3 mg tot 70 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,3 tot 4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er moet rekening worden gehouden met de geneesmiddelinteractie van geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering.

Er is geen formeel onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Van Casgevy wordt niet verwacht dat het een interactie vertoont met de cytochroom P450-familie van leverenzymen of transporteiwitten van geneesmiddelen.

Het gebruik van hydroxyureum/hydroxycarbamide moet ten minste 8 weken vóór aanvang van mobilisatie en conditionering worden gestaakt. Er is geen ervaring met het gebruik van hydroxyureum/hydroxycarbamide na infusie van Casgevy.

Het gebruik van voxelotor en crizanlizumab moet ten minste 8 weken vóór aanvang van mobilisatie en conditionering worden gestaakt, omdat de potentiële interactie ervan met geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering niet bekend is.

IJzerchelatoren moeten ten minste 7 dagen vóór het instellen van myeloablatieve conditionering worden stopgezet vanwege de potentiële interactie met het conditioneringsgeneesmiddel. Sommige ijzerchelatoren hebben een myelosuppressief effect. Het gebruik van niet-myelosuppressieve ijzerchelatoren moet worden vermeden gedurende ten minste 3 maanden en het gebruik van myelosuppressieve ijzerchelatoren gedurende ten minste 6 maanden na infusie van Casgevy. In plaats van ijzerchelatie kan flebotomie worden gebruikt, indien dat geschikt is.

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Casgevy is niet onderzocht. Uit voorzorg wordt aanbevolen ten minste 6 weken vóór aanvang van de conditioneringsregimes, tijdens de behandeling met Casgevy en totdat hematologisch herstel na de behandeling is opgetreden, geen vaccinatie met levende vaccins toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Een negatieve serumzwangerschapstest moet worden bevestigd vóór aanvang van elke mobilisatiecyclus en opnieuw bevestigd vóór myeloablatieve conditionering. Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling om een precieze aanbeveling te doen over de duur van anticonceptie na behandeling met Casgevy. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die een kind kunnen verwekken, moeten een effectieve anticonceptiemethode toepassen vanaf het begin van mobilisatie tot

en met ten minste 6 maanden na toediening van myeloablatieve conditionering. Raadpleeg ook de Samenvatting van de productkenmerken voor het geneesmiddel voor myeloablatieve conditionering.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van exagamglogene autotemcel bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met exagamglogene autotemcel om te beoordelen of het schadelijk kan zijn voor de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw. Het is niet bekend of exagamglogene autotemcel kan worden overdragen op de foetus. Casgevy mag niet tijdens de zwangerschap worden toegediend vanwege het risico dat gepaard gaat met myeloablatieve conditionering. Zwangerschap na infusie van Casgevy moet worden besproken met de behandelend arts (zie het advies over anticonceptie hierboven).

Borstvoeding

Het is niet bekend of exagamglogene autotemcel in de moedermelk wordt uitgescheiden of wordt overgedragen op het kind dat borstvoeding krijgt. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Raadpleeg de Samenvatting(en) van de productkenmerken van het (de) geneesmiddel(en) voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering voor richtlijnen over hun gebruik tijdens borstvoeding. Vanwege de potentiële risico's die gepaard gaan met myeloablatieve conditionering moet borstvoeding worden gestaakt tijdens conditionering.

De beslissing tot het geven van borstvoeding na behandeling met Casgevy moet worden besproken met de behandelend arts, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en de potentiële ongewenste voorvallen van Casgevy of van de onderliggende aandoening van de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van exagamglogene autotemcel op de vruchtbaarheid bij de mens. Effecten op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen zijn niet geëvalueerd in dieronderzoek. Er zijn gegevens beschikbaar over het risico van onvruchtbaarheid met myeloablatieve conditionering. Daarom wordt geadviseerd om zo mogelijk vóór de behandeling opties voor fertiliteitsbehoud te overwegen, zoals cryopreservatie van zaadcellen of eicellen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Casgevy heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Er moet rekening worden gehouden met het effect van geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Casgevy werd geëvalueerd in twee open-label onderzoeken met een enkele groep (onderzoek 111 en onderzoek 121) en één onderzoek voor follow-up op lange termijn (onderzoek 131), waarbij 97 adolescente en volwassen patiënten met TDT of SCZ werden behandeld met Casgevy.

Behandeling met Casgevy werd voorafgegaan door mobilisatie van perifere bloed met *granulocyte-colony-stimulating factor* (G-CSF) en plerixafor bij patiënten met TDT en alleen plerixafor bij patiënten met SCZ, gevolgd door aferese en myeloablatieve conditionering met busulfan.

In het algemeen kwam het veiligheidsprofiel overeen met het veiligheidsprofiel dat wordt verwacht van myeloablatieve conditionering met busulfan en HSC-transplantatie na mobilisatie en aferese.

De mediane (min.; max.) duur van follow-up na toediening van Casgevy bedroeg 22,8 (2,1; 51,1) maanden voor patiënten met TDT (N=54) en 17,5 (1,2; 46,2) maanden voor patiënten met SCZ (N=43).

Ernstige bijwerkingen die toe te schrijven waren aan Casgevy, kwamen voor bij 2 (3,7%) patiënten met TDT: 1 (1,9%) patiënt met hemofagocyttaire lymfhistiocytose, acuut ademhalingsnoodsyndroom, idiopathische pneumonie-syndroom en hoofdpijn; 1 (1,9%) patiënt met vertraagde *engraftment* en trombocytopenie. Geen enkele patiënt met SCZ had ernstige bijwerkingen die toe te schrijven waren aan Casgevy.

Een levensbedreigende, ernstige bijwerking van cerebellaire hemorrhagie kwam voor bij 1 (1,9%) patiënt met TDT en was toe te schrijven aan myeloablatieve conditionering met busulfan.

Eén (2,3%) patiënt met SCZ overleed als gevolg van een COVID-19-infectie en daaropvolgend respiratoir falen. Het voorval hield geen verband met Casgevy.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden vermeld volgens MedDRA-lichaamssysteem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1, 2, 3 en 4 zijn lijsten van bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan respectievelijk mobilisatie/aferese met G-CSF en plerixafor, mobilisatie/aferese met alleen plerixafor, myeloablatieve conditionering met busulfan, en Casgevy. Het betreft bijwerkingen die patiënten met TDT en SCZ hadden in klinische onderzoeken met Casgevy.

Tabel 1: Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan mobilisatie/aferese bij patiënten met TDT die G-CSF en plerixafor krijgen (N=59)

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukocytose, trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypokaliëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Orofaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Buikpijn, braken, diarree, hypo-esthesie oraal
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Skeletspierstelselpijn*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn, pyrexie

* Skeletspierstelselpijn omvatte rugpijn, botpijn, skeletspierstelsel borstpijn, nekpijn, niet-cardiale borstkaspijn, pijn in extremiteit.

Tabel 2: Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan mobilisatie/aferese bij patiënten met SCZ die plerixafor krijgen (N=58)

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Sikkelcelanemie met crisis

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperfosfatemie, hypomagnesiëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		<i>Acute chest syndrome</i>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn*, nausea, braken	Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn†	Artralgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn, vermoeidheid

* Buikpijn omvatte bovenbuikpijn.

† Skeletspierstelselpijn omvatte rugpijn, botpijn, borstkaspijn, nekpijn, niet-cardiale borstkaspijn en pijn in extremiteit.

Tabel 3: Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan myeloablatieve conditionering met busulfan bij patiënten met TDT en SCZ (N=97)*

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie, sepsis, <i>Klebsiella</i> -sepsis, orale candidiasis, folliculitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie, febrile neutropenie, neutropenie, anemie, lymfopenie†, leukopenie	Pancytopenie, reticulocytopenie, splenomegalie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hyperfosfatemie, hypomagnesiëmie, vochtretentie, hypofosfatemie	Hypoalbuminemie, hypocalciëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Cerebellaire hemorragie, hydrocefalus, perifere sensorische neuropathie, perifere neuropathie, neuralgie, dysgeusie
Oogaandoeningen		Gezichtsvermogen wazig, droog oog
Hartaandoeningen		Tachycardie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, opvlieger
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Bloedneus, orofaryngeale pijn	Respiratoir falen, idiopathische pneumonie-syndroom, hypoxie, dyspneu, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	Mucositis‡, nausea, braken, buikpijn§, diarree, constipatie, gastritis	Colitis, dyspepsie, gingiva-bloeding, gastro-oesofageale refluxziekte, bloedbraken, oesofagitis, dysfagie, maag-darmontsteking, bloederige feces, mondulceratie
Lever- en galaandoeningen	Veno-occlusieve leverziekte, hyperbilirubinemie, alanineaminotransferase verhoogd	Aspartaataminotransferase verhoogd, hepatomegalie, gammaglutamyltransferase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pigmentatieaandoening#, huidexfoliatie, alopecia, petechiae, droge huid, rash**	Pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn††	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, hematurie

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Amenorroe, intermenstruele bloeding, vulvovaginale pijn, dysmenorroe, onregelmatige menstruatie, voortijdige menopauze
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, vermoeidheid	Pijn
Onderzoeken	Gewicht verlaagd	Internationale genormaliseerde ratio verhoogd, C-reactieve proteïne verhoogd, gewicht verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vertraagde <i>engraftment</i> , subcutaan hematoom, huidabrasie, huidlaceratie

* De frequentie is gebaseerd op de hoogste incidentie van onderzoek 111 bij patiënten met TDT of van onderzoek 121 bij patiënten met SCZ.

† Lymfopenie omvatte CD4-lymfocyten verlaagd en lymfocytentelling verlaagd.

‡ Mucositis omvatte anale ontsteking, slijmvliesontsteking, farynxontsteking en stomatitis.

§ Buikpijn omvatte abdominaal ongemak, pijn laag in de onderbuik, bovenbuikpijn, buikgevoeligheid en epigastrisch ongemak.

Pigmentatieaandoening omvatte nagelpigmentatie, huidhyperpigmentatie en huidhypopigmentatie.

** Rash omvatte dermatitis, rash erythemaatous, rash vlekkelig, rash maculo-papulair en rash papulair.

†† Skeletspierstelselpijn omvatte rugpijn, botpijn, borstkaspijn en pijn in extremiteit.

Tabel 4: Bijwerkingen die toe te schrijven zijn aan Casgevy bij patiënten met TDT en SCZ (N=97)*

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfopenie ^{†, ‡}	Trombocytopenie [†] , neutropenie [†] , anemie [†] , leukopenie [†]
Immuunsysteemaandoeningen		Hemofagocyttaire lymfohistiocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypocalciëmie [†]
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn [†] , paresthesie
Hartaandoeningen		Tachycardie [†]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Acuut ademhalingsnoodsyndroom, idiopathische pneumonie-syndroom [†] , bloedneus [†]
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash ^{†, §} , petechiae [†]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koude rillingen [†] , pyrexie [†]
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vertraagde <i>engraftment</i> [†] , infusiegerelateerde reacties [#]

* De frequentie is gebaseerd op de hoogste incidentie van onderzoek 111 bij patiënten met TDT of van onderzoek 121 bij patiënten met SCZ.

† Ten minste één voorval was ook toe te schrijven aan myeloablatieve conditionering met busulfan.

‡ Lymfopenie omvatte CD4-lymfocyten verlaagd en lymfocytentelling verlaagd.

§ Rash omvatte dermatitis.

Infusiegerelateerde reacties omvatten koude rillingen, sinustachycardie en tachycardie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Engraftment van trombocyten

Engraftment van trombocyten werd gedefinieerd als 3 opeenvolgende metingen van trombocytentellingen $\geq 20 \times 10^9/l$ bij patiënten met TDT en 3 opeenvolgende metingen van trombocytentellingen $\geq 50 \times 10^9/l$ bij patiënten met SCZ, verkregen op 3 verschillende dagen na infusie van Casgevy zonder toediening van trombocytentransfusies gedurende 7 dagen. Alle patiënten bereikten *engraftment* van trombocyten.

In onderzoek 111 was de mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van trombocyten bij patiënten met TDT 44 (20; 200) dagen (n=53), waarbij één overblijvende patiënt *engraftment* van trombocyten bereikte na de tussentijdse analyse. De mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van trombocyten was 45 (20; 199) dagen bij adolescente patiënten en 40 (24; 200) dagen bij volwassen patiënten. Patiënten zonder een milt hadden een vroegere mediane tijd tot *engraftment* van trombocyten dan patiënten met een intacte milt. De mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van trombocyten was 34,5 (20; 78) dagen bij patiënten zonder een milt en 46 (27; 200) dagen bij patiënten met een intacte milt.

In onderzoek 121 was de mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van trombocyten bij patiënten met SCZ 35 (23; 126) dagen (n=43). De mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van trombocyten was 44,5 (23; 81) dagen bij adolescente patiënten en 32 (23; 126) dagen bij volwassen patiënten.

Er werd geen verband waargenomen tussen bloedingsvoorvallen en tijd tot *engraftment* van trombocyten na behandeling met Casgevy.

Engraftment van neutrofielen

Engraftment van neutrofielen werd gedefinieerd als 3 opeenvolgende metingen van absolute neutrofielentelling (ANC) ≥ 500 cellen/ μ l op 3 verschillende dagen na infusie van Casgevy, zonder gebruik te maken van de ongemodificeerde CD34⁺-noodcellen. Alle patiënten bereikten *engraftment* van neutrofielen en geen enkele patiënt kreeg CD34⁺-noodcellen.

In onderzoek 111 was de mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van neutrofielen bij patiënten met TDT 29 (12; 56) dagen (n=54). De mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van neutrofielen was 31 (19; 56) dagen bij adolescente patiënten en 29 (12; 40) dagen bij volwassen patiënten.

In onderzoek 121 was de mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van neutrofielen bij patiënten met SCZ 27 (15; 40) dagen (n=43). De mediane (min.; max.) tijd tot *engraftment* van neutrofielen was 28 (24; 40) dagen bij adolescente patiënten en 26 (15; 38) dagen bij volwassen patiënten.

Er werd geen verband waargenomen tussen infecties en de tijd tot *engraftment* van neutrofielen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Casgevy werd geëvalueerd bij 31 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met TDT of SCZ. De mediane (min.; max.) leeftijd van adolescente TDT-patiënten was 14 (12; 17) jaar en voor SCZ-patiënten 15 (12; 17) jaar. De mediane (min.; max.) duur van follow-up bedroeg 19,6 (2,1; 26,6) maanden voor adolescente TDT-patiënten en 14,7 (2,5; 18,7) maanden voor adolescente SCZ-patiënten. In het algemeen kwam het veiligheidsprofiel overeen tussen adolescente en volwassen patiënten. Tijden van *engraftment* waren vergelijkbaar bij adolescente en volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere hematologische middelen, ATC-code: B06AX05

Werkingsmechanisme

Casgevy is een celtherapie die bestaat uit autologe CD34⁺-HSPC's die *ex vivo* bewerkt zijn met CRISPR/Cas9-technologie. Dankzij het uiterst specifiek gestuurde RNA kan CRISPR/Cas9 een precieze dubbelstrengsbreuk van het DNA maken op de kritieke transcriptiefactorbindingslocatie (GATA1) in de regio met erytroïdespecifieke *enhancers* van het *BCL11A*-gen. Als gevolg van de bewerking wordt de GATA1-binding op onomkeerbare wijze onderbroken en is expressie van *BCL11A* verminderd. Verminderde expressie van *BCL11A* leidt tot een verhoogde expressie van γ -globine en een toegenomen productie van het eiwit foetaal hemoglobine (HbF) in erytroïde cellen, als antwoord op de afwezige globine in transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) en de afwijkende globine in sikkelcelziekte (SCZ), die de onderliggende oorzaken zijn van de ziekte. Bij patiënten met TDT corrigeert de productie van γ -globine naar verwachting de verstoring in de verhouding van α -globine tot non- α -globine, waardoor ondoeltreffende erytropoëse en hemolyse worden verminderd en totale hemoglobinewaarden worden verhoogd. Bij patiënten met ernstige SCZ vermindert de expressie van HbF naar verwachting de intracellulaire HbS-concentratie, waardoor voorkomen wordt dat de rode bloedcellen een sikkel gaan vormen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Casgevy werd geëvalueerd bij adolescente en volwassen patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) of sikkelcelziekte (SCZ) in twee open-label onderzoeken met een enkele groep (onderzoek 111 en onderzoek 121) en één onderzoek voor follow-up op lange termijn (onderzoek 131).

Transfusieafhankelijke β -thalassemie

Onderzoek 111 is een lopend, open-label multicenteronderzoek met een enkele groep voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van Casgevy bij volwassen en adolescente patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie. Na voltooiing van een follow-up gedurende 24 maanden in onderzoek 111 werden patiënten uitgenodigd voor inschrijving in onderzoek 131, een lopend onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn.

Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als zij een voorgeschiedenis hadden van een noodzaak van RBC-transfusies van ten minste 100 ml/kg/jaar of 10 eenheden/jaar in de 2 jaar voorafgaand aan de inschrijving. Patiënten moesten ook een Lansky- of Karnofsky-prestatiescore van $\geq 80\%$ hebben.

Patiënten werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als er voor hen een HLA-gematchte, gerelateerde HSC-donor beschikbaar was. Patiënten die een ernstig verhoogde ijzerwaarde in het hart hadden (d.w.z. patiënten met cardiale T2* minder dan 10 msec met magnetische kernspinresonantie [MRI]) of een gevorderde leverziekte, werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Bij alle patiënten werd een MRI van de lever uitgevoerd. Patiënten bij wie de MRI-resultaten een ijzergehalte van ≥ 15 mg/g in de lever aantoonde, ondergingen een leverbiopsie voor verdere evaluatie. Patiënten bij wie overbruggingsfibrose of cirrose werd aangetoond met een leverbiopsie werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Van de 59 patiënten die in onderzoek 111 startten met mobilisatie, zetten 3 patiënten (5,1%) deze stop vóór infusie van Casgevy, omdat ze allemaal de toestemming introkken.

In tabel 5 worden de belangrijkste demografische gegevens en kenmerken bij de uitgangssituatie gegeven voor (1) alle patiënten die deelnamen aan onderzoek 111 en (2) alle patiënten die Casgevy kregen toegediend in onderzoek 111.

Tabel 5: Demografische gegevens en kenmerken bij de uitgangssituatie voor onderzoek 111

Demografische gegevens en ziektekenmerken	Voor Casgevy ingeschreven patiënten (N=59) §	Met Casgevy behandelde patiënten † (N=54)
Leeftijd, n (%)		
Volwassenen (≥ 18 en ≤ 35 jaar)	39 (66,1%)	35 (64,8%)
Adolescenten (≥ 12 en < 18 jaar)	20 (33,9%)	19 (35,2%)
Alle leeftijden (≥ 12 en ≤ 35 jaar)		
Mediaan (min.; max.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Geslacht, n (%)		
Vrouw	28 (47,5%)	25 (46,3%)
Man	31 (52,5%)	29 (53,7%)
Ras, n (%)		
Aziatisch	25 (42,4%)	23 (42,6%)
Wit	19 (32,2%)	18 (33,3%)
Multiraciaal	3 (5,1%)	3 (5,6%)
Ander	3 (5,1%)	2 (3,7%)
Niet verzameld	9 (15,3%)	8 (14,8%)
Genotype, n (%)		
β^0/β^0 -achtig‡	38 (64,4%)	33 (61,1%)
Niet- β^0/β^0 -achtig	21 (35,6%)	21 (38,9%)
Volume (ml/kg) van RBC-transfusie op jaarbasis bij uitgangssituatie		
Mediaan (min.; max.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Episodes van RBC-transfusie op jaarbasis bij uitgangssituatie		
Mediaan (min.; max.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Milt intact, n (%)	43 (72,9%)	38 (70,4%)
IJzerconcentratie in lever bij uitgangssituatie (mg/g)		
Mediaan (min.; max.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Cardiale ijzer T2* bij uitgangssituatie (msec)		
Mediaan (min.; max.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Serumferritine bij uitgangssituatie (pmol/l)		
Mediaan (min.; max.)	3100,9 (584,2; 10837,3)	3115,5 (584,2; 10837,3)

§ N geeft het totale aantal deelnemende patiënten weer die de *informed consent* ondertekenden.

† Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023 met 54 patiënten die Casgevy kregen toegediend en 2 patiënten die wachtten op infusie met Casgevy.

‡ Lage tot geen endogene productie van β -globine (β^0/β^0 , $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ en $\text{IVS-I-110}/\text{IVS-I-110}$)

Mobilisatie en aferese

Voor handhaving van een totale Hb-concentratie van ≥ 11 g/dl ondergingen patiënten RBC-transfusies vóór mobilisatie en aferese en bleven zij transfusies krijgen totdat myeloablatieve conditionering werd ingesteld.

Om stamcellen te mobiliseren voor aferese, kregen patiënten in onderzoek 111 *granulocyte-colony-stimulating factor* (G-CSF) toegediend. Patiënten met een milt kregen gedurende 5 tot 6 dagen een geplande dosis van 5 mcg/kg G-CSF ongeveer om de 12 uur met een intraveneuze of subcutane injectie toegediend. Patiënten die splenectomie hadden ondergaan, kregen een geplande dosis van 5 mcg/kg G-CSF eenmaal daags toegediend gedurende 5 tot 6 dagen. De dosis werd

verhoogd tot om de 12 uur bij patiënten die splenectomie hadden ondergaan als er geen stijging was van het aantal witte bloedcellen (WBC) of CD34⁺ in perifere bloed. Na toediening van G-CSF gedurende 4 dagen kregen alle patiënten ongeveer 4 tot 6 uur vóór elke geplande aferese plerixafor bij een geplande dosis van 0,24 mg/kg toegediend met een subcutane injectie. Aferese vond plaats gedurende maximaal 3 opeenvolgende dagen om de beoogde cellen te kunnen verzamelen voor de vervaardiging en voor de ongemodificeerde CD34⁺-noodcellen. Het gemiddelde (SD) en mediane (min.; max.) aantal mobilisatie- en aferesecycli dat vereist is voor de vervaardiging van Casgevy en voor het verzamelen van CD34⁺-noodcellen was respectievelijk 1,3 (0,7) en 1 (1; 4).

Voorbehandeling conditionering

Vóór behandeling met Casgevy kregen alle patiënten volledige myeloablatieve conditionering met busulfan. Busulfan werd gedurende 4 opeenvolgende dagen intraveneus via een centraal veneuze katheter toegediend bij een geplande startdosis van 3,2 mg/kg/dag eenmaal daags of 0,8 mg/kg om de 6 uur. Plasmawaarden van busulfan werden gemeten met seriële bloedafname en de dosis werd aangepast om de blootstelling binnen het beoogde bereik te handhaven. Bij eenmaaldaagse dosering was de beoogde cumulatieve blootstelling aan busulfan gedurende vier dagen 82 mg*u/l (bereik: 74 tot 90 mg*u/l), overeenkomend met een AUC_{0-24u} van 5.000 µM*min. (bereik: 4.500 tot 5.500 µM*min.). Bij dosering om de 6 uur was de beoogde cumulatieve blootstelling aan busulfan gedurende vier dagen 74 mg*u/l (bereik: 59 tot 89 mg*u/l), overeenkomend met een AUC_{0-6u} van 1.125 µM*min. (bereik: 900 tot 1.350 µM*min.).

Voordat conditionering met busulfan werd ingesteld, kregen alle patiënten profylaxe tegen epileptische aanvallen met andere middelen dan fenytoïne. Fenytoïne werd niet gebruikt als profylaxe tegen epileptische aanvallen vanwege het inducerende effect ervan op cytochroom P450 en de verhoogde klaring van busulfan als gevolg daarvan.

Profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (VOD, *veno-occlusive disease*) van de lever/sinusoidale obstructie-syndroom van de lever werd toegediend in overeenstemming met de richtlijnen van de instelling.

Toediening van Casgevy

Patiënten kregen Casgevy toegediend met een mediane (min.; max.) dosis van 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg als een intraveneuze infusie. Vóór infusie van Casgevy kregen alle patiënten een antihistaminicum en een antipyreticum toegediend.

Na toediening van Casgevy

G-CSF werd niet aanbevolen binnen de eerste 21 dagen na infusie van Casgevy. Aangezien Casgevy een autologe therapie is, waren immunosuppressiva niet vereist na initiële myeloablatieve conditionering.

Werkzaamheidsresultaten – β-thalassemie

Een tussentijdse analyse (IA, *interim analysis*) werd uitgevoerd met 42 patiënten die Casgevy toegediend kregen en in aanmerking kwamen voor analyse van de primaire werkzaamheid. De primaire-werkzaamheidsset (PES, *primary efficacy set*) werd gedefinieerd als alle proefpersonen die gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Op het moment van de tussentijdse analyse namen 54 patiënten deel en waren 54 patiënten met Casgevy behandeld. De mediane (min.; max.) totale duur van follow-up bedroeg 22,8 (2,1; 51,1) maanden vanaf het tijdpunt van infusie van Casgevy.

De werkzaamheid van Casgevy werd beoordeeld op basis van een evaluatie van patiënten met een follow-up van ten minste 16 maanden. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten die onafhankelijkheid van transfusie bereikten gedurende 12 opeenvolgende maanden (TI12), gedefinieerd als handhaving van het gewogen gemiddelde van Hb ≥ 9 g/dl zonder RBC-transfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden binnen de eerste 24 maanden na infusie van Casgevy in onderzoek 111, waarbij de evaluatie 60 dagen na de laatste RBC-transfusie startte voor ondersteuning na de transplantatie of behandeling van de ziekte TDT.

Werkzaamheidsgegevens worden weergegeven in Tabel 6 en Tabel 7. Tabel 6 toont het primaire eindpunt voor (1) alle patiënten die deelnamen aan onderzoek 111 en voor (2) alle patiënten die met Casgevy werden behandeld in onderzoek 111. Tabel 7 toont de secundaire eindpunten voor patiënten die met Casgevy werden behandeld in onderzoek 111.

Tabel 6: Primaire werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten met TDT

Primair eindpunt	Voor Casgevy ingeschreven patiënten * (N=45) †	Met Casgevy behandelde patiënten * (N=42) ‡
Aantal patiënten die TI12 bereikten§ n (%) (95%-BI)	39 (86,7%) (73,2%, 94,9%)	39 (92,9%) (80,5%, 98,5%)

* Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023

† N geeft het totale aantal ingeschreven patiënten weer die de *informed consent* ondertekenden. Patiënten die in afwachting waren om Casgevy te krijgen op het moment van analyse, of patiënten die nog niet evalueerbaar waren voor het eerste werkzaamheidseindpunt, zijn er niet opgenomen.

‡ N geeft het totale aantal patiënten weer in de primaire-werkzaamheidsset (PES), een subgroep van de volledige analyseset (FAS, *full analysis set*). De PES werd gedefinieerd als alle proefpersonen die met Casgevy waren behandeld en gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Proefpersonen die gedurende minder dan 16 maanden werden gevolgd vanwege overlijden of stopzetting van deelname door bijwerkingen als gevolg van Casgevy, of die gedurende langer dan 12 maanden na infusie van Casgevy continu RBC-transfusies kregen, werden ook in deze set opgenomen.

§ TI12 wordt gedefinieerd als handhaving van het gewogen gemiddelde van Hb ≥ 9 g/dl zonder RBC-transfusies gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden, ongeacht wanneer na infusie van Casgevy. De evaluatie van TI12 start 60 dagen na de laatste RBC-transfusie voor ondersteuning na transplantatie of behandeling van de ziekte TDT.

Tabel 7: Secundaire werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten met TDT

Secundaire eindpunten	Met Casgevy behandelde patiënten * (N=42) †
Duur van periode van onafhankelijkheid van transfusie bij patiënten die TI12 hebben bereikt (maanden)	
n Mediaan (min.; max.)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Totaal Hb (g/dl)	
Na 6 maanden	
n	42
Gemiddelde (SD)	12,1 (2,0)
Na 24 maanden	
n	23
Gemiddelde (SD)	12,9 (2,4)
HbF (g/dl)	
Na 6 maanden	
n	42
Gemiddelde (SD)	10,8 (2,8)
Na 24 maanden	
n	23
Gemiddelde (SD)	11,5 (2,7)

* Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023.

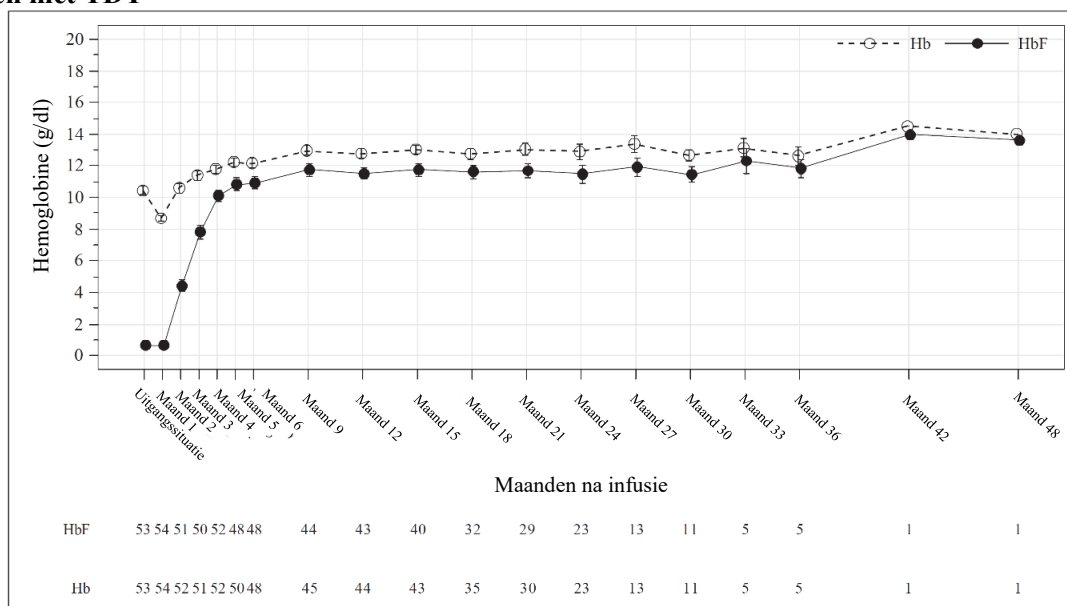
† N geeft het totale aantal patiënten weer in de primaire-werkzaamheidsset (PES), een subgroep van de volledige analyseset (FAS, *full analysis set*). De PES werd gedefinieerd als alle proefpersonen die met Casgevy waren behandeld en gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Proefpersonen die gedurende minder dan 16 maanden werden gevolgd vanwege overlijden of stopzetting van deelname door bijwerkingen als gevolg van Casgevy, of die gedurende langer dan 12 maanden na infusie van Casgevy continu RBC-transfusies kregen, werden ook in deze set opgenomen.

SD: standaarddeviatie

Alle patiënten die TI12 bereikten, bleven onafhankelijk van transfusie, met een mediane (min.; max.) duur van onafhankelijkheid van transfusie van 22,3 (13,5; 48,1) maanden en normale gewogen gemiddelde totale Hb-waarden (gemiddelde [SD] 13,2 [1,4] g/dl). De mediane (min.; max.) tijd tot laatste RBC-transfusie voor patiënten die TI12 bereikten, was 28 (11; 91) dagen na infusie van Casgevy. Drie patiënten bereikten TI12 niet. Bij die patiënten was de frequentie van RBC-transfusies na verloop van tijd verminderd; tussen 12,2 en 21,6 maanden na infusie met Casgevy stopten ze met het krijgen van transfusies, wat overeenstemde met een algemeen trager hematopoëtisch herstel.

In figuur 1 worden waarden gegeven voor totaal Hb (g/dl) en HbF (g/dl) in de loop van de tijd voor alle patiënten die Casgevy toegediend kregen voor de behandeling van β -thalassemie.

Figuur 1: Gemiddelde waarden voor totaal Hb (g/dl) en HbF (g/dl) in de loop van de tijd bij patiënten met TDT



Gemiddelde waarden zijn uitgezet in de lijn, gemiddelde +standaardfout (SE, *Standard Error*) en gemiddelde -SE-waarden zijn uitgezet als balken bij elk bezoek. De aantallen patiënten met waarden die beschikbaar zijn voor de overeenkomende bezoeken worden onder de figuur weergegeven.

Stijgingen in gemiddelde (SD) waarden voor totaal Hb en HbF werden al in maand 3 na infusie van Casgevy waargenomen en de waarden bleven stijgen tot respectievelijk 12,2 (2,0) g/dl en 10,9 (2,7) g/dl in maand 6. Vervolgens werden na maand 6 de waarden voor totaal Hb en HbF gehandhaafd, waarbij HbF \geq 88% van totaal Hb bedroeg.

Alle patiënten die TI12 bereikten in onderzoek 111 (n=39) hadden normale (28/39 patiënten; 71,8%) of bijna normale (11/39 patiënten; 28,2%) gewogen gemiddelde totale Hb-waarden. De patiënten met bijna normale gewogen gemiddelde totale Hb-waarden waren 6 mannen en 5 vrouwen, met respectievelijk gewogen gemiddelde Hb binnen < 0,1 tot 0,7 g/dl en binnen < 0,4 tot 1,4 g/dl van de leeftijd- en geslachtsafhankelijke referentiedrempel van de WHO.

Subgroepanalyses die de effecten van subgroepen voor leeftijd, geslacht, ras of genotype op transfusiegerelateerde eindpunten en hematologische parameters evalueerden, duiden niet op verschillen door deze factoren.

Sikkelcelziekte

Onderzoek 121 is een lopend, open-label multicenteronderzoek met een enkele groep voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van Casgevy bij volwassen en adolescente patiënten met ernstige sikkelcelziekte. Na voltooiing van een follow-up gedurende 24 maanden in onderzoek 121 werden patiënten uitgenodigd voor inschrijving in onderzoek 131, een lopend onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn.

Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als zij een voorgeschiedenis hadden van ten minste 2 voorvallen van ernstige vaso-occlusieve crisis (VOC) per jaar in de 2 jaar vóór de screening, die werden gedefinieerd als:

- Voorval van acute pijn waardoor een bezoek aan een medische instelling noodzakelijk was alsook toediening van pijnmedicatie (opioïden of intraveneuze niet-steroïdale ontstekingsremmers [NSAID's]) of RBC-transfusies
- *Acute chest syndrome*
- Priapisme gedurende > 2 uur waarvoor een bezoek aan een medische instelling noodzakelijk was
- Miltsekwestratie.

Patiënten met de genotypes Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} en Hb^{S/β⁺} kwamen in aanmerking voor inclusie. Patiënten moesten ook een Lansky- of Karnofsky-prestatiescore van ≥ 80% hebben.

Patiënten werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als er voor hen een HLA-gematchte, gerelateerde HSC-donor beschikbaar was. Patiënten werden uitgesloten van deelname als zij een gevorderde leverziekte, een voorgeschiedenis van onbehandelde moyamoyasyndroom of aanwezigheid van moyamoyasyndroom hadden waardoor de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, een risico op bloedingen had. Patiënten in de leeftijd van 12 tot 16 jaar moesten een normale transcranieële doppler (TCD) hebben en patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar werden uitgesloten van deelname als zij een voorgeschiedenis van TCD in de arteria cerebri media en de arteria carotis interna hadden.

Van de 58 patiënten die met mobilisatie startten in onderzoek 121 stopten 11 patiënten (19,0%) na het starten met mobilisatie en aferese en vóór toediening van Casgevy. Zes patiënten (10,3%) bereikten niet de minimumdosis. Vijf patiënten (8,6%) stopten vanwege niet-naleving, intrekking van de toestemming of omdat ze niet meer voldeden aan de vereisten om in aanmerking te komen voor deelname.

In tabel 8 hieronder worden de belangrijkste demografische gegevens en kenmerken bij de uitgangssituatie gegeven voor (1) alle patiënten die deelnamen aan onderzoek 121 en (2) alle patiënten die met Casgevy behandeld werden in onderzoek 121.

Tabel 8: Demografische gegevens en kenmerken bij de uitgangssituatie voor onderzoek 121

Demografische gegevens en ziektekenmerken	Voor Casgevy ingeschreven patiënten (N=63) *	Met Casgevy behandelde patiënten (N=43) †
Leeftijd (jaar), n (%)		
Volwassenen (≥ 18 en ≤ 35 jaar)	50 (79,4%)	31 (72,1%)
Adolescenten (≥ 12 en < 18 jaar)	13 (20,6%)	12 (27,9%)
Alle leeftijden (≥ 12 en ≤ 35 jaar)		
Mediaan (min.; max.)	21 (12; 35)	20 (12; 34)
Geslacht, n (%)		
Man	36 (57,1%)	24 (55,8%)
Vrouw	27 (42,9%)	19 (44,2%)
Ras, n (%)		
Zwart of Afro-Amerikaans	55 (87,3%)	37 (86,0%)
Wit	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Ander	4 (6,3%)	3 (7,0%)
Genotype, n (%)‡		
β ^S /β ^S	58 (92,1%)	39 (90,7%)
β ^S /β ⁰	3 (4,8%)	3 (7,0%)
β ^S /β ⁺	2 (3,2%)	1 (2,3%)

Demografische gegevens en ziektekenmerken	Voor Casgevy ingeschreven patiënten (N=63) *	Met Casgevy behandelde patiënten (N=43) †
Aantal ernstige VOC's op jaarbasis in de 2 jaar vóór inschrijving (voorvallen/jaar)		
Mediaan (min.; max.)	3,5 (2,0; 19)	3,5 (2,0; 18,5)
Aantal ziekenhuisopnames vanwege ernstige VOC's op jaarbasis in de 2 jaar vóór inschrijving (voorvallen/jaar)		
Mediaan (min.; max.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Duur van ziekenhuisopname vanwege ernstige VOC's op jaarbasis in de 2 jaar vóór inschrijving (voorvallen/jaar)		
Mediaan (min.; max.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Eenheden van RBC's voor transfusie op jaarbasis voor SCZ-gerelateerde indicaties in de 2 jaar vóór inschrijving (eenheden/jaar)		
Mediaan (min.; max.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N geeft het totale aantal ingeschreven patiënten weer die de *informed consent* ondertekenden.

† Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023 met 43 patiënten die Casgevy kregen toegediend en 4 patiënten die wachtten op infusie met Casgevy.

‡ Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met andere genotypes.

Mobilisatie en aferese

Patiënten ondergingen uitwisseling van rode bloedcellen of eenvoudige transfusies gedurende ten minste 8 weken vóór de geplande start van mobilisatie en bleven transfusies of uitwisselingen van rode bloedcellen krijgen tot het instellen van myeloablatieve conditionering. HbS-waarden bleven gehandhaafd op < 30% van totaal Hb, terwijl de totale Hb-concentratie op ≤ 11 g/dl bleef.

Om stamcellen te mobiliseren voor aferese, kregen patiënten in onderzoek 121 ongeveer 2 tot 3 uur vóór elke geplande aferese plerixafor via subcutane injectie toegediend bij een geplande dosis van 0,24 mg/kg. Patiënten ondergingen aferese gedurende maximaal 3 opeenvolgende dagen om de beoogde cellen te kunnen verzamelen voor vervaardiging en voor de ongemodificeerde CD34⁺-noodcellen. De mediane (min.; max.) en het gemiddelde (SD) aantal mobilisatie- en aferesecycli dat vereist is voor de vervaardiging van Casgevy en voor het verzamelen van CD34⁺-noodcellen was respectievelijk 2 (1; 6) en 2,21 (1,30).

Voorbehandeling conditionering

Alle patiënten kregen volledige myeloablatieve conditionering met busulfan voordat ze Casgevy kregen. Busulfan werd gedurende 4 opeenvolgende dagen intraveneus via een centraal veneuze katheter toegediend bij een geplande startdosis van 3,2 mg/kg/dag eenmaal daags of 0,8 mg/kg om de 6 uur. Plasmawaarden van busulfan werden gemeten met seriële bloedafname en de dosis werd aangepast om de blootstelling binnen het beoogde bereik te handhaven. Bij eenmaal daagse dosering was de beoogde cumulatieve blootstelling aan busulfan gedurende vier dagen 82 mg*u/l (bereik: 74 tot 90 mg*u/l), overeenkomend met een AUC_{0-24u} van 5.000 µM*min. (bereik: 4.500 tot 5.500 µM*min.). Bij dosering om de 6 uur was de beoogde cumulatieve blootstelling aan busulfan gedurende vier dagen 74 mg*u/l (bereik: 59 tot 89 mg*u/l), overeenkomend met een AUC_{0-6u} van 1.125 µM*min. (bereik: 900 tot 1.350 µM*min.).

Voordat conditionering met busulfan werd ingesteld, kregen alle patiënten profylaxe tegen epileptische aanvallen met andere middelen dan fenytoïne. Fenytoïne werd niet gebruikt als profylaxe tegen epileptische aanvallen vanwege het inducerende effect ervan op cytochroom P450 en de verhoogde klaring van busulfan als gevolg daarvan.

Profylaxe voor veno-occlusieve ziekte (VOD, *veno-occlusive disease*) van de lever/sinusoïdale obstructie-syndroom van de lever werd toegediend, in overeenstemming met de lokale richtlijnen en de richtlijnen van de instelling.

Toediening van Casgevy

Patiënten kregen Casgevy als een intraveneuze infusie met een mediane (min.; max.) dosis van $4,0 (2,9; 14,4) \times 10^6$ CD34⁺-cellen/kg toegediend. Vóór infusie van Casgevy kregen alle patiënten een antihistaminicum en een antipyreticum toegediend.

Na toediening van Casgevy

G-CSF werd niet aanbevolen binnen de eerste 21 dagen na infusie van Casgevy. Aangezien Casgevy een autologe therapie is, waren immunosuppressiva niet vereist na initiële myeloablatieve conditionering.

Werkzaamheidsresultaten – sikkelcelziekte

Een tussentijdse analyse werd uitgevoerd met 29 patiënten die Casgevy toegediend kregen en in aanmerking kwamen voor analyse van de primaire werkzaamheid. De primaire-werkzaamheidsset (PES, *primary efficacy set*) werd gedefinieerd als alle patiënten die gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Op het moment van de tussentijdse analyse namen 63 patiënten deel en hadden 43 patiënten Casgevy toegediend gekregen. De mediane (min.; max.) totale duur van follow-up bedroeg 17,5 (1,2; 46,2) maanden vanaf het tijdpunt van infusie van Casgevy.

De werkzaamheid van Casgevy werd gebaseerd op een evaluatie van patiënten met een follow-up van ten minste 16 maanden. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten die in onderzoek 121 gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden binnen de eerste 24 maanden na infusie van Casgevy geen ernstige VOC's hadden (VF12, primair werkzaamheidseindpunt). Voor dit eindpunt werd een ernstige VOC gedefinieerd als ofwel (a) een voorval van acute pijn waardoor een bezoek aan een medische instelling noodzakelijk was alsook toediening van pijnmedicatie (opioïden of intraveneuze niet-steroïdale ontstekingsremmers [NSAID's]) of RBC-transfusies, (b) *acute chest syndrome*, (c) priapisme gedurende > 2 uur waarvoor een bezoek aan een medische instelling noodzakelijk was, of (d) miltsekwestratie. Ook het aantal patiënten die gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden niet in het ziekenhuis moesten worden opgenomen voor ernstige VOC's (HF12, belangrijkste secundaire eindpunt) werd beoordeeld. De evaluatie van VF12 en HF12 startte 60 dagen na de laatste RBC-transfusie voor ondersteuning na transplantatie of behandeling van SCZ.

Werkzaamheidsgegevens worden in tabel 9 en tabel 10 hieronder gegeven. Tabel 9 toont het primaire eindpunt voor (1) alle patiënten die deelnamen aan onderzoek 121 en (2) alle patiënten die met Casgevy behandeld werden in onderzoek 121. Tabel 10 toont de secundaire eindpunten voor alle patiënten die behandeld werden met Casgevy in onderzoek 121.

Tabel 9: Primaire werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten met SCZ

Primair eindpunt	Voor Casgevy ingeschreven patiënten[*] (N=46)[†]	Met Casgevy behandelde patiënten[*] (N=29)[‡]
Aantal patiënten die VF12 bereikten (%) [§]		
n (%)	28 (60,9%)	28 (96,6%)
(95%-BI)	(45,4%; 74,9%)	(82,2%; 99,9%)

^{*} Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023

[†] N geeft het totale aantal ingeschreven patiënten weer die de *informed consent* ondertekenden. Patiënten die in afwachting waren om Casgevy te krijgen op het moment van analyse, of patiënten die nog niet evalueerbaar waren voor het eerste werkzaamheidseindpunt, zijn er niet in opgenomen.

[‡] N geeft het totale aantal patiënten weer in de primaire-werkzaamheidsset (PES), een subgroep van de volledige analyseset (FAS, *full analysis set*). De PES werd gedefinieerd als alle proefpersonen die met Casgevy waren behandeld en gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Proefpersonen die gedurende minder dan 16 maanden werden gevolgd vanwege overlijden of stopzetting van deelname door bijwerkingen als gevolg van Casgevy, of die gedurende langer dan 12 maanden na infusie van Casgevy continu RBC-transfusies kregen, werden ook in deze set opgenomen.

§ VF12 wordt gedefinieerd als: geen ernstige VOC's gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden na infusie van Casgevy. De evaluatie van VF12 start 60 dagen na de laatste RBC-transfusie voor ondersteuning na transplantatie of behandeling van SCZ.

Tabel 10: Secundaire werkzaamheidsuitkomsten bij patiënten met SCZ

Secundaire eindpunten	Met Casgevy behandelde patiënten* (N=29) †
Aantal patiënten zonder ziekenhuisopname voor ernstige VOC's gedurende ten minste 12 maanden (HF12) ‡ (%) n (%) (95%-BI)	29 (100%) (88,1%; 100,0%)
Duur van periode zonder ernstige VOC's bij patiënten die VF12 hebben bereikt (maanden) n Mediaan (min.; max.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Aantal patiënten met HbF \geq 20% op het moment van de analyse met handhaving gedurende ten minste 3, 6 en 12 maanden (%) n % (95%-BI)	29 100% (88,1%; 100,0%)
Totaal Hb (g/dl) na 6 maanden n Gemiddelde (SD) na 24 maanden n Gemiddelde (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Aantal voor totaal Hb uit HbF bestaand (%) na 6 maanden n Gemiddelde (SD) na 24 maanden n Gemiddelde (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

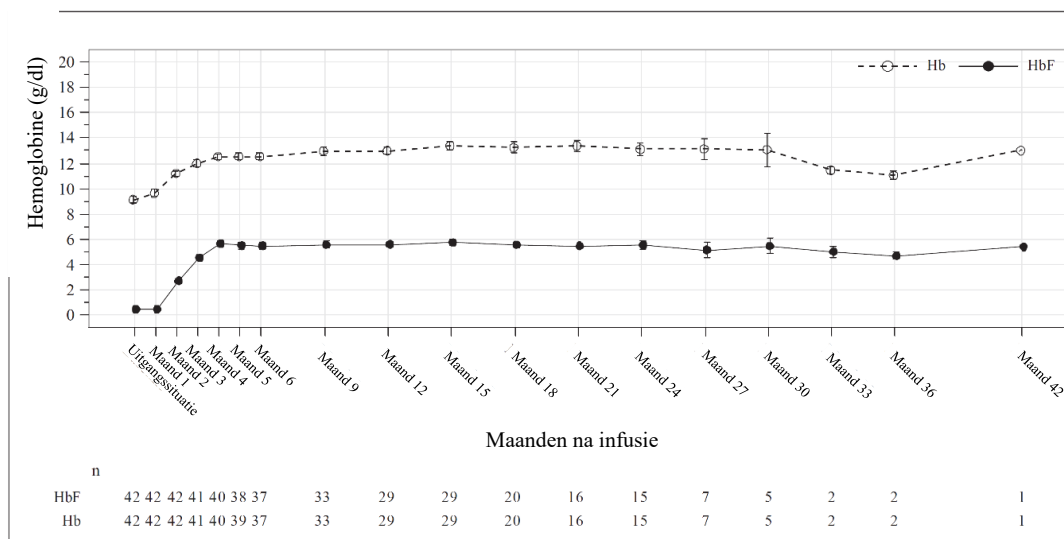
* Tussentijdse analyse uitgevoerd op basis van de afsluiting van de gegevens in april 2023.

† N geeft het totale aantal patiënten weer in de primaire-werkzaamheidsset (PES), een subgroep van de volledige analyseset (FAS, *full analysis set*). De PES werd gedefinieerd als alle patiënten die gedurende ten minste 16 maanden na infusie van Casgevy werden gevolgd. Proefpersonen die gedurende minder dan 16 maanden werden gevolgd vanwege overlijden of stopzetting van deelname door bijwerkingen als gevolg van Casgevy, of die gedurende langer dan 12 maanden na Casgevy continu RBC-transfusies kregen, werden ook in deze set opgenomen.

‡ HF12 gedefinieerd als: geen ernstige VOC-gerelateerde ziekenhuisopnames gedurende ten minste 12 maanden na infusie van Casgevy. De evaluatie van HF12 start 60 dagen na de laatste RBC-transfusie voor ondersteuning na transplantatie of behandeling van SCZ.

In figuur 2 worden waarden gegeven voor totaal Hb (g/dl) en HbF (g/dl) in de loop van de tijd voor alle patiënten die Casgevy toegediend kregen voor de behandeling van sikkelcelziekte.

Figuur 2: Gemiddelde waarden voor totaal Hb (g/dl) en HbF (g/dl) in de loop van de tijd bij patiënten met SCZ



Gemiddelde waarden zijn uitgezet in de lijn, gemiddelde +SE-waarden en gemiddelde -SE-waarden zijn uitgezet als balken bij elk bezoek. De aantallen patiënten met waarden die beschikbaar zijn voor de overeenkomende bezoeken worden onder de figuur weergegeven.

Stijgingen in gemiddelde (SD) waarden voor totaal Hb werden al in maand 3 na infusie van Casgevy waargenomen; de waarden stijgen tot 12,5 (1,8) g/dl in maand 6 en bleven daarna gehandhaafd.

Het gemiddelde (SD) percentage Hb dat uit HbF bestaat, bedroeg 43,2% (7,6%) in maand 6 en bleef daarna gehandhaafd.

Consistent met de stijging van de HbF-waarden bedroeg in maand 3 voor alle patiënten die het gemiddelde (SD) percentage circulerende erythrocyten toegediend kregen die HbF (F-cellen) tot expressie brengen, 70,4% (14,0%). Dit bleef in de loop van de tijd stijgen tot 93,9% (12,6%) in maand 6, waarna de waarden stabiel bleven, wat duidt op een handhaving van de pan-cellulaire expressie van HbF.

Subgroepanalyses die de effecten van subgroepen voor leeftijd, geslacht, ras of genotype op VOC-gerelateerde eindpunten en hematologische parameters evalueerden, duiden niet op verschillen door deze factoren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Casgevy in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met β -thalassemie en sikkelcelziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Casgevy is een geneesmiddel voor autologe cellulaire therapie dat bestaat uit CD34⁺-cellen die *ex vivo* zijn bewerkt met behulp van CRISPR/Cas9. De aard van Casgevy is zodanig dat conventioneel onderzoek op het gebied van farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Casgevy is een product met CD34⁺-cellen dat bewerkt is met behulp van CRISPR/Cas9-technologie. Daarom is conventioneel onderzoek op het gebied van mutageniciteit, carcinogeniciteit en vruchtbaarheid, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit niet uitgevoerd.

Toxicologische kenmerken werden beoordeeld bij op subletale wijze bestraalde, immunodeficiënte NSG-muizen die werden behandeld met een dosis van $3,33 \times 10^7$ bewerkte CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht. Er waren geen aanwijzingen voor toxiciteit of tumorigeniciteit van het doelorgaan in het 20 weken durende onderzoek.

In-vitro-onderzoeken met exagamglogene autotemcel, vervaardigd van gezonde donoren en patiënten, gaven geen aanwijzingen voor bewerking buiten het beoogde doel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CryoStor CS5 (bevat dimethylsulfoxide en dextran 40)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar bij ≤ -135 °C.

Na ontdooien

20 minuten bij kamertemperatuur (20 °C - 25 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Casgevy moet worden bewaard en getransporteerd in de dampfase van vloeibare stikstof bij ≤ -135 °C en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt.

Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Casgevy wordt geleverd in voor cryopreservatie geschikte injectieflacons die vervaardigd zijn van cyclisch olefinecopolymeer. Elke injectieflacon bevat 1,5 ml tot 20 ml Casgevy.

De injectieflacons zijn verpakt in een kartonnen doos. Elke doos kan maximaal 9 injectieflacons bevatten. De buitenverpakking bevat een variabel aantal injectieflacons in overeenstemming met de voor de patiënt specifiek vereiste dosis.

Casgevy wordt in een stikstofvat verzonden vanuit de productiefaciliteit naar de opslagfaciliteit van het behandelcentrum. Eén stikstofvat kan meerdere kartonnen dozen bevatten die meerdere injectieflacons kunnen bevatten, allemaal bestemd voor een enkele patiënt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Het geneesmiddel mag niet bemonsterd, gewijzigd of bestraald worden. Bestraling kan leiden tot inactivering van het product.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Casgevy hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Ontvangst en opslag van Casgevy

- Casgevy wordt bevroren in de dampfase van vloeibare stikstof verzonden naar het behandelcentrum.
- Bevestig de identificatiekenmerken van de patiënt op het (de) productetiket(ten) en het batchinformatieblad (LIS).
- In de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -135\text{ °C}$ bewaren tot het moment van ontdooien en toediening.

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

Vorbereiding voor de infusie

- Coördineer de timing van ontdooien en infusie van Casgevy. Bevestig op voorhand de infusietijd en pas het tijdstip om te starten met ontdooien aan zodat Casgevy beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt klaar is, omdat Casgevy binnen 20 minuten na ontdooien van de injectieflacon moet worden toegediend. Ontdooi en infundeer de inhoud van één injectieflacon per keer.
- Bevestig voorafgaand aan ontdooien dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de patiënteninformatie op de Casgevy-injectieflacon(s). Verwijder de Casgevy-injectieflacons niet uit de cryobewaring als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenstemt met de beoogde patiënt.
- Een dosis van Casgevy kan in een of meerdere patiëntspecifieke injectieflacons in cryopreservatie zitten. Alle injectieflacons moeten verantwoord worden en bevestig met behulp van het batchinformatieblad (LIS) dat elke injectieflacon binnen de uiterste houdbaarheidsdatum is.
- Inspecteer de injectieflacon(s) vóór ontdooien op breuken en scheuren. Als een injectieflacon beschadigd is, mag de inhoud ervan niet worden geïnfundeerd.
- Verzamel de benodigdheden voor ontdooien en trek het product op uit de injectieflacon(s). Met uitzondering van het waterbad zijn deze benodigdheden voor eenmalig gebruik. Verzamel voldoende benodigdheden voor elke injectieflacon die moet worden toegediend:
 - Waterbad
 - Alcoholdoekjes
 - Injectieflaconadapter (voor naaldloze extractie)
 - Roestvrijstalen filter van 18 micron
 - Luerlocksuit van 30 ml
 - Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (5 tot 10 ml is nodig voor elke injectieflacon)
 - Luerlocksuit van 10 ml voor spoelen met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

De Casgevy-injectieflacons ontdooien

- Wanneer de dosis uit meerdere injectieflacons bestaat, moet één injectieflacon per keer worden ontdooit en toegediend. Terwijl een injectieflacon ontdooit, moeten de resterende injectieflacons in cryobewaring bij $\leq -135\text{ °C}$ blijven.

- Ontdooi elke injectieflacon bij 37 °C met een waterbad. Zorg ervoor dat de temperatuur van het waterbad niet hoger is dan 40 °C.
- Ontdooi elke injectieflacon door deze bij de hals van de injectieflacon vast te houden en voorzichtig rechtsom en linksom te bewegen. Dit kan 10 tot 15 minuten duren.
- Laat de injectieflacon tijdens ontdooien niet onbewaakt achter.
- Het ontdooien is voltooid wanneer er geen ijskristallen meer te zien zijn in de injectieflacon.
- Neem na ontdooien de injectieflacon onmiddellijk uit het waterbad.
- Het ontdooide product moet een doorschijnende dispersie van cellen zijn, zonder vreemde deeltjes.
- Infundeer binnen 20 minuten na ontdooien.
- Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren.

Toediening van Casgevy

Casgevy is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenstemmen met de identificatiekenmerken van de patiënt op de Casgevy-injectieflacon(s). Infundeer Casgevy niet als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenstemt met de beoogde patiënt.

Een dosis van een patiënt kan uit meerdere injectieflacons bestaan. Alle injectieflacons moeten worden toegediend. Het volledige volume van elke injectieflacon moet worden geïnfundeerd. Als meer dan één injectieflacon is geleverd, moet elke injectieflacon volledig worden toegediend voordat de volgende injectieflacon wordt ontdooit en geïnfundeerd.

De injectieflaconadapter en het filter aanbrengen

- Verwijder het verwijderbare lipje van de dop van de injectieflacon; reinig het septum met een alcoholdoekje.
- Verwijder de dop van de punt van de adapter.
- Duw met de duim en wijsvinger van beide handen de adapter in het septum van de injectieflacon door gelijke druk uit te oefenen totdat u een enkel plofgeluid hoort.
- Trek de adapter omhoog totdat u voelt dat deze vergrendelt.
- Breng het filter aan op de adapter van de injectieflacon.

Casgevy uit de injectieflacon optrekken

- Breng een lege spuit van 30 ml aan op het filter.
- Trek het volledige productvolume op uit de injectieflacon.
- Verwijder de met product gevulde spuit uit het filter en leg terzijde.
- Trek 5-10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op in een lege spuit van 10 ml.
- Bevestig de met natriumchlorideoplossing gevulde spuit op het filter.
- Injecteer de natriumchlorideoplossing in de Casgevy-injectieflacon en verwijder de lege spuit uit het filter. Gooi de lege spuit weg.
- Bevestig de met het product gevulde spuit op het filter.
- Trek de inhoud van de injectieflacon op in de spuit met het product; verwijder daarna de spuit uit het filter.
- Het optionele etiket met de identificatiekenmerken van het product/de patiënt van het batchinformatieblad (LIS) kan worden verwijderd en op de spuit worden aangebracht.

Toediening van Casgevy via een centraal veneuze katheter

- Casgevy moet binnen 20 minuten na ontdooien van het product worden toegediend.
- Bevestig en verifieer met twee personen de identificatie van de patiënt aan het bed van de patiënt voordat elke injectieflacon met een infusie wordt toegediend.
- Casgevy wordt toegediend als een intraveneuze bolus (intraveneuze push).

- Het totale volume Casgevy toegediend binnen één uur mag niet meer zijn dan 2,6 ml/kg.
- Gebruik geen inlinefilter voor het infunderen van Casgevy.
- Na toediening van elke Casgevy-injectieflacon moet de primaire lijn worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Herhaal de hierboven vermelde stappen voor elke resterende injectieflacon.

Na toediening van Casgevy

- Monitor de vitale functies om de 30 minuten vanaf de infusie van de eerste Casgevy-injectieflacon tot 2 uur nadat de laatste Casgevy-injectieflacon is geïnfundeerd.
- Na de infusie van Casgevy moeten standaardprocedures voor behandeling van de patiënt na HSC-transplantatie worden gevolgd.
- Alle bloedproducten die noodzakelijk zijn binnen de eerste 3 maanden na infusie van Casgevy, moeten worden bestraald.
- Patiënten mogen op geen enkel moment in de toekomst bloed, organen, weefsels of cellen doneren.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Casgevy, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Casgevy (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1787/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

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

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voordat Casgevy (exagamglogene autotemcel) in elke lidstaat wordt gebruikt, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat, in elke lidstaat waar Casgevy in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze Casgevy voorschrijven, gebruiken of toezicht houden op de toediening ervan toegang hebben tot de volgende 2 voorlichtingspakketten die gericht zijn op het benadrukken van de belangrijke, geïdentificeerde en potentiële risico's van Casgevy, en dat zij deze 2 voorlichtingspakketten krijgen. Deze pakketten zullen worden vertaald in de lokale taal om ervoor te zorgen dat artsen en patiënten de voorgestelde beperkende maatregelen begrijpen:

• Het voorlichtingsmateriaal voor artsen bestaat uit

- Informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- Samenvatting van de productkenmerken;
- Informatiebrochure voor patiënten/verzorgers;
- Patiëntenwaarschuingskaart.

• Het informatiepakket voor patiënten bestaat uit

- Informatiebrochure voor patiënten/verzorgers;
- Patiëntenwaarschuingskaart;
- Bijsluiter voor de patiënt.

• De informatiebrochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet patiënten die worden behandeld met Casgevy informeren dat er een belangrijk, geïdentificeerd risico is op vertraagde *engraftment* van trombocyten en dat er belangrijke, potentiële risico's zijn op falen van *engraftment* van neutrofielen en op oncogenese gerelateerd aan genbewerking, en moet details geven over hoe deze risico's kunnen worden geminimaliseerd.

Bij het voorstellen van Casgevy als behandelmogelijkheid en voordat een beslissing wordt genomen over een behandeling, moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de risico's en voordelen van Casgevy bespreken, met inbegrip van het volgende:

- Vertraagde *engraftment* van trombocyten
 - Trombocytentellingen moeten worden gemonitord en behandeld in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. Telling van bloedcellen en andere geschikte tests moeten onmiddellijk overwogen worden wanneer klinische symptomen duiden op een imminente bloeding.
 - Patiënten moeten advies krijgen over het risico op vertraagde *engraftment* van trombocyten, over de symptomen en tekenen waarop ze moeten letten die kunnen duiden op een bloeding, en over de noodzaak van het inroepen van medische hulp als zij tekenen of symptomen hebben die kunnen duiden op een bloeding.
- Falen van *engraftment* van neutrofielen
 - Patiënten moeten worden gemonitord op absolute neutrofielentellingen en infecties moeten worden behandeld in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. In geval van falen van *engraftment* van neutrofielen moeten bij patiënten ongemodificeerde CD34+-noodcellen worden geïnfundeerd.
 - Patiënten moeten advies krijgen over het feit dat zij, als zij falen van *engraftment* van neutrofielen zouden ondervinden na behandeling met Casgevy, een infusie met CD34+-noodcellen moeten krijgen, geen baat hebben bij een behandeling met Casgevy en toch nog worden blootgesteld aan mogelijke risico's op lange termijn.
- Oncogenese gerelateerd aan genbewerking
 - Oncogenese gerelateerd aan genbewerking is een theoretisch risico. Na behandeling met Casgevy moeten patiënten jaarlijks worden gemonitord (met inbegrip van een volledig bloedbeeld) in overeenstemming met standaardrichtlijnen en naar medisch oordeel. Als er bloed- en beenmergmonsters worden genomen voor de diagnose van hematologische maligniteiten, moeten beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg bijkomende monsters afnemen voor analyse door de vergunninghouder om het verband van de maligniteit met de Casgevy-behandeling te evalueren in het geval er een maligniteit bevestigd wordt.
 - Patiënten moeten advies krijgen over het theoretische risico op oncogenese gerelateerd aan genbewerking en dat ze medische hulp moeten inroepen als deze tekenen en symptomen van myelodysplasie, leukemie en lymfoom zich voordoen.
- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de patiëntenwaarschuwingskaart en informatiebrochure voor patiënten/verzorgers aan patiënten/verzorgers verstrekken.
- Er is beperkte informatie over de effecten op lange termijn. Daarom wordt aangemoedigd om deel te nemen aan het onderzoek op lange termijn op basis van een register waarmee de uitkomsten van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn worden geëvalueerd bij patiënten die Casgevy toegediend kregen voor de behandeling van TDT of SCZ. De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de patiënten herinneren aan het belang van deelname aan het 15 jaar durende onderzoek op basis van een register van de effecten op lange termijn en hoe verdere informatie kan worden verkregen.
- De **patiëntenwaarschuwingskaart** dient de volgende essentiële elementen te bevatten:
 - Deze kaart dient om beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg te informeren dat de patiënt een infusie met Casgevy toegediend heeft gekregen.
 - De patiënt moet steeds wanneer hij/zij medische afspraken heeft de patiëntenwaarschuwingskaart tonen aan een arts of verpleegkundige.

- De patiënt moet bloedonderzoeken laten uitvoeren volgens de instructies van de arts.
 - De patiënt moet medische hulp inroepen voor eventuele tekenen van een laag aantal trombocyten of witte bloedcellen: hevige hoofdpijn, abnormale blauwe plek, langdurige bloeding of bloeding zonder letsel (zoals bloedneus, bloedend tandvlees, bloed in urine, stoelgang of braaksel, of bloed ophoesten), koorts, koude rillingen of infecties.
 - Bloedkankers zijn een theoretisch risico. De patiënt moet medische hulp inroepen voor eventuele tekenen van vermoeidheid, onverklaarbare koorts, nachtelijk zweten, onverklaarbaar gewichtsverlies, frequente infecties, kortademigheid of zwelling van de lymfeklieren.
- **De informatiebrochure voor patiënten/verzorgers** dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

In de informatiebrochure wordt uitgelegd dat het belangrijk is dat de risico's en voordelen van behandeling met Casgevy volledig worden begrepen en dat er beperkte informatie is over de effecten op lange termijn.

Voordat een beslissing wordt genomen over het starten met de therapie zal de arts daarom het volgende met de patiënt/verzorger bespreken:

- Hoe het belangrijke, geïdentificeerde risico op vertraagde *engraftment* van trombocyten en het belangrijke, potentiële risico op falen van *engraftment* van neutrofielen kan worden herkend en geminimaliseerd, met inbegrip van de noodzaak van regelmatige monitoring van trombocyten en neutrofielen met regelmatige bloedonderzoeken totdat deze opnieuw op een veilig niveau zijn.
- Uitleg geven dat er een theoretisch risico is op oncogenese gerelateerd aan genbewerking en dat monitoring jaarlijks moet plaatsvinden.
- Uitleg geven dat, in het geval van falen van *engraftment* van neutrofielen na behandeling met Casgevy, ongemodificeerde noodcellen zullen worden toegediend en dat de patiënt geen baat zal hebben bij een behandeling met Casgevy, terwijl hij/zij nog steeds wordt blootgesteld aan mogelijke risico's op lange termijn.
- Adviseren om medische hulp in te roepen voor eventuele tekenen van een laag aantal trombocyten: hevige hoofdpijn, abnormale blauwe plek, langdurige bloeding of bloeding zonder letsel (zoals bloedneus, bloedend tandvlees, bloed in urine, stoelgang of braaksel, of bloed ophoesten).
- Patiënten adviseren om medische hulp in te roepen voor eventuele tekenen van een laag aantal witte bloedcellen: koorts, koude rillingen of infecties.
- Aangezien bloedkankers een theoretisch risico zijn, adviseren om medische hulp in te roepen voor eventuele tekenen van bloedkankers zoals vermoeidheid, onverklaarbare koorts, nachtelijk zweten, onverklaarbaar gewichtsverlies, frequente infecties, kortademigheid of zwelling van de lymfeklieren.
- De patiënt ontvangt een patiëntenwaarschuwingskaart die hij/zij bij eventuele medische afspraken moet tonen aan een arts of verpleegkundige.
- Informeren dat er beperkte informatie is over de effecten van Casgevy op lange termijn en informeren over het belang van deelname aan het onderzoek voor langdurige follow-up van 15 jaar op basis van een register.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Voor verdere karakterisering van de veiligheid en werkzaamheid van exagamglogene autotemcel op lange termijn bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) en ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder een onderzoek uitvoeren op basis van gegevens van een register, in overeenstemming met een overeengekomen protocol, en de resultaten daarvan indienen.	31 december 2043

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de eindresultaten indienen van onderzoek 111, een fase 1/2/3-onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis exagamglogene autotemcel bij proefpersonen met transfusieafhankelijke β -thalassemie.	31 augustus 2026
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de eindresultaten indienen van onderzoek 121, een fase 1/2/3-onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis exagamglogene autotemcel bij proefpersonen met ernstige SCZ.	31 augustus 2026
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de eindresultaten indienen van onderzoek 151, een fase 3-onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis exagamglogene autotemcel bij pediatrie patiënten met ernstige SCZ die tussen 2 en 11 jaar oud zijn.	31 december 2027
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) en ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de tussentijdse resultaten indienen van onderzoek 161, een fase 3b-onderzoek voor evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van een enkele dosis exagamglogene autotemcel bij proefpersonen met TDT of ernstige SCZ.	31 december 2027
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de eindresultaten indienen van onderzoek 171, een fase 3-onderzoek voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een enkele dosis exagamglogene autotemcel bij proefpersonen met ernstige	30 juni 2032

Beschrijving	Uiterste datum
SCZ, genotype β^S/β^C .	
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) en ernstige sikkelcelziekte (SCZ) die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder een onderzoek uitvoeren op basis van gegevens van een register, in overeenstemming met een overeengekomen protocol, en de tussentijdse resultaten van het onderzoek indienen.	Tussentijds rapport: 31 december 2027 Voortgangsrapporten: bij jaarlijkse verlenging
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van exagamglogene autotemcel bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (TDT) en ernstige sikkelcelziekte (SCZ) bij patiënten die 12 jaar en ouder zijn, moet de vergunninghouder de tussentijdse resultaten indienen van onderzoek 131, een open-label onderzoek voor follow-up op lange termijn voor evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van exagamglogene autotemcel gedurende 15 jaar bij proefpersonen met TDT en ernstige SCZ die in eerdere klinische onderzoeken een behandeling kregen met exagamglogene autotemcel.	Tussentijdse rapporten: 31 augustus 2026 en 31 augustus 2029

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Casgevvy 4-13 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
exagamglogene autotemcel (CD34⁺-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe menselijke CD34⁺-cellen die zijn bewerkt in de regio met erytroïdespecifieke *enhancers* van het *BCL11A*-gen. Elke injectieflacon bevat 4-13 × 10⁶ cellen/ml.
Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

CryoStor CS5 (bevat dimethylsulfoxide en dextran 40). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Dispersie voor infusie**

1,5 tot 20 ml per injectieflacon

Zie het batchinformatieblad voor het aantal injectieflacons en CD34⁺-cellen per injectieflacon voor deze patiënt.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacons in de doos bewaren bij ≤ -135 °C totdat u klaar bent voor het ontdooien en de toediening. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1787/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënt-ID:
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum van de patiënt:
COI-ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Casgevy 4-13 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
exagamglogene autotemcel (CD34⁺-cellen)
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Patiënt-ID:
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum van de patiënt:
COI-ID:
Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 tot 20 ml per injectieflacon
Zie het batchinformatieblad voor het aantal injectieflacons en CD34⁺-cellen per injectieflacon voor deze patiënt.

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

GEGEVENS DIE OP HET BIJ IEDERE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT GEVOEGDE BATCHINFORMATIEBLAD (LIS) MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Casgevvy 4-13 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
exagamglogene autotemcel (CD34⁺-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Autologe menselijke CD34⁺-cellen die zijn bewerkt in de regio met erytroïdespecifieke *enhancers* van het BCL11A-gen. Elke injectieflacon bevat 4-13 × 10⁶ cellen/ml.
Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL

Informatie over het (de) geleverde lot(en):

Lot-nummer	COI	SEC	DIN (vermeld alle verzamelingen)	Aantal injectie-flacons	Totaal volume (ml)	Concentratie product-CD34 ⁺ (× 10 ⁶ cellen/ml)	Totaal CD34 ⁺ -cellen (× 10 ⁶)

	Aantal injectieflacons voor een dosis	Dosis (× 10 ⁶ CD34 ⁺ -cellen/kg)
Totaal		

Etiket(ten) voor in deze verpakking meegeleverde spuiten: [Eén gedrukt spuitetiket voor elke injectieflacon.]

Patiënt-ID:
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum van de patiënt:
COI-ID:
Lot

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bewaar dit document en houd het bij de hand tijdens de voorbereiding van de toediening van Casgevy.
Uitsluitend voor autoloog gebruik.

6. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacons in de doos bewaren bij $\leq -135\text{ °C}$ totdat u klaar bent voor het ontdooien en de toediening. Wanneer de dosis uit meerdere injectieflacons bestaat, moet één injectieflacon per keer worden ontdooid en toegediend. Na ontdooien niet opnieuw invriezen.

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM EN ANDERE PARTIJSPECIFIEKE INFORMATIE

EXP

8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

SEC:
Patiënt-ID:
Voornaam:
Achternaam:
Geboortedatum van de patiënt:
COI-ID:
DIN:

10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

11. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1787/001

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger

Casgevy 4-13 x 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie exagamglogene autotemcel (CD34⁺-cellen)

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Casgevy en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn gemaakt en toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Casgevy en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Wat is Casgevy?

Casgevy is een product voor gentherapie. Het bevat de werkzame stof exagamglogene autotemcel.

Casgevy wordt specifiek voor u gemaakt met uw eigen bloedstamcellen. Bloedstamcellen kunnen zich omvormen tot andere bloedcellen, waaronder rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. Deze cellen worden uit uw bloed verzameld, daarna genetisch bewerkt (gemodificeerd) en in een ziekenhuis terug aan u gegeven als een transplantaat.

Waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Casgevy wordt gebruikt voor de behandeling van:

- **Personen van 12 jaar en ouder met bèta-thalassemie** die regelmatig bloedtransfusies nodig hebben (transfusieafhankelijke thalassemie). Personen met transfusieafhankelijke thalassemie maken onvoldoende hemoglobine (een eiwit in het bloed dat zuurstof vervoert door het lichaam) aan vanwege een gendefect. Dit leidt tot bloedarmoede en ze hebben regelmatig bloedtransfusies nodig.
- **Personen van 12 jaar en ouder met sikkelcelziekte** die vaak pijnlijke crisissen hebben (vaso-occlusieve crises genoemd). Bij patiënten met sikkelcelziekte is de vorm van hemoglobine (sikkelcelhemoglobine of HbS) vanwege een gendefect anders dan bij andere personen. HbS leidt tot abnormale, sikkelvormige, rode bloedcellen die aan elkaar kleven en zich niet gemakkelijk door bloedvaten kunnen bewegen. Dit kan leiden tot de blokkering van bloedvaten. Hierdoor ontstaan vaso-occlusieve crises.

Hoe werkt Casgevy?

Casgevy is werkzaam doordat het meer aanmaakt van een speciaal soort hemoglobine, hemoglobine F (*foetaal hemoglobine* of HbF genoemd). Door een verhoogde aanmaak van HbF verbetert de aanmaak en het functievermogen van rode bloedcellen. Daardoor hebben personen met transfusieafhankelijke thalassemie geen bloedtransfusies meer nodig en is het mogelijk dat personen met sikkelcelziekte geen vaso-occlusieve crises hebben.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?

- **U bent allergisch voor een van de stoffen** in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- **U bent allergisch voor een van de stoffen** van de medicijnen die u toegediend krijgt om u voor te bereiden op de behandeling met Casgevy (zie rubriek 3).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is of als u twijfelt. U zult de behandeling niet krijgen als u allergisch bent voor een van deze medicijnen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat dit medicijn aan u wordt toegediend.

Vóór behandeling met Casgevy:

- U krijgt **twee andere soorten medicijnen** voordat u Casgevy toegediend krijgt. Zie rubriek 3 voor meer informatie over deze medicijnen.
 - **Medicijn(en) voor mobilisatie** om de bloedstamcellen van uw beenmerg in de bloedstroom te brengen, zodat ze kunnen worden verzameld om Casgevy te maken. Deze stap duurt 2-6 dagen.
 - **Medicijn voor conditionering** wordt kort voordat u Casgevy toegediend krijgt, gegeven. Hierdoor wordt ruimte gecreëerd in het beenmerg, zodat nieuwe bloedcellen kunnen groeien na de behandeling met Casgevy.
- De arts zal met u de **mogelijke invloed van het medicijn voor conditionering op de vruchtbaarheid** bespreken. Zie hieronder bij '*Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen*'.
- Vergeleken met personen met transfusieafhankelijke thalassemie, kan het bij personen met sikkelcelziekte moeilijker zijn om de bloedstamcellen uit het beenmerg te halen en dus bij hen te verzamelen. Daarom is het mogelijk dat er bij personen met sikkelcelziekte meer mobilisaties en afnames nodig zijn dan bij personen met transfusieafhankelijke thalassemie.

Na behandeling met Casgevy:

- U zult tijdelijk minder bloedcellen hebben, totdat Casgevy aanslaat in uw beenmerg. Dit betekent
 - Weinig bloedplaatjes (cellen die helpen bij de stolling van het bloed). Weinig bloedplaatjes hebben, kan leiden tot een bloeding.
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende verschijnselen van weinig bloedplaatjes heeft: hevige hoofdpijn, abnormale blauwe plek, langdurige bloeding, of een bloeding zonder letsel zoals een bloedneus, bloedend tandvlees, bloed in uw urine, stoelgang of braaksel, of bloed ophoesten.
 - Weinig neutrofielen (een soort witte bloedcel die gewoonlijk infecties voorkomt). Weinig neutrofielen hebben, kan leiden tot een grotere kans op infecties.
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende verschijnselen van weinig witte bloedcellen heeft: koorts, koude rillingen of andere verschijnselen van infecties zoals keelpijn, hoesten of kortademigheid, pijn of branderig gevoel bij het plassen of vaak plassen, of diarree.
- Uw arts zal uw waarden van bloedcellen controleren en u zo nodig een behandeling geven. De arts zal u zeggen wanneer de waarden van uw bloedplaatjes en neutrofielen opnieuw op een veilig niveau zijn.
- De arts zal uw waarden van de bloedcellen en uw algemene gezondheid controleren. Op die manier kunnen onderzoekers de effecten van Casgevy op lange termijn beter begrijpen.
- Bij sommige patiënten kunnen de hemoglobinewaarden lager zijn dan normaal verwacht wordt voor hun leeftijd en geslacht.

- Na de behandeling met dit medicijn is er een theoretisch risico op bloedkankers (myelodysplasie, leukemie of lymfoom), hoewel dit niet is voorgekomen in onderzoeken met Casgevy. Uw arts zal u gedurende 15 jaar ten minste één keer per jaar controleren op verschijnselen van bloedkankers.
- Stoffen in Casgevy, dimethylsulfoxide (DMSO), dextran 40 en Cas9 genoemd, kunnen leiden tot ernstige allergische reacties. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op verschijnselen en klachten van een allergische reactie, zowel tijdens als na behandeling met dit medicijn. Zie ook rubriek 2 ‘Casgevy bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)’.
- Dit medicijn is getest op de aanwezigheid van microben die een infectie kunnen veroorzaken, hoewel er een klein risico op een infectie blijft bestaan. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op verschijnselen en klachten van infecties en u zo nodig een behandeling geven.
- Na behandeling met Casgevy **mag u nooit meer** bloed, organen, weefsels of cellen **doneren**.
- Dit medicijn wordt van uw eigen cellen gemaakt en wordt alleen aan u gegeven. Informatie over medicijnen op basis van cellen moet gedurende 30 jaar worden bewaard in het ziekenhuis waar u de behandeling krijgt. De informatie die zij bewaren, omvat uw naam, de naam van het product en het (de) lotnummer(s) van Casgevy die u krijgt.

Als de behandeling met Casgevy niet kan worden voltooid of faalt

Als dit medicijn niet kan worden gegeven na het medicijn voor conditionering of als de gemodificeerde bloedstamcellen niet aanslaan in het lichaam, kan de arts beslissen om u in een ader een injectie te geven die uw noodcellen bevat. Deze noodcellen zijn uw eigen oorspronkelijke en onbehandelde bloedstamcellen die voordat de behandeling start worden verzameld en bewaard om aan u terug te geven (zie rubriek 3). Als u de noodcellen krijgt, heeft u geen baat bij de behandeling en moet u nog steeds worden behandeld voor ofwel transfusieafhankelijke thalassemie of sikkelcelziekte.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Casgevy mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 12 jaar. Het is niet bekend of Casgevy veilig en effectief is bij deze kinderen.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Casgevy nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Gebruik geen medicijnen die ijzer uit uw lichaam verwijderen (chelerende middelen zoals deferoxamine, deferipron en/of deferasirox) gedurende ten minste 7 dagen voordat u het medicijn voor conditionering krijgt. Uw arts zal u zeggen of en wanneer u deze medicijnen kunt gaan gebruiken na de behandeling met Casgevy.

Gebruik geen andere medicijnen voor sikkelcelziekte (zoals hydroxyureum/hydroxycarbamide, crizanlizumab of voxelotor) gedurende ten minste 8 weken voordat u de medicijnen voor mobilisatie en conditionering krijgt. Uw arts zal u zeggen of en wanneer u deze medicijnen kunt gaan gebruiken na de behandeling met Casgevy.

Vaccins die “levende vaccins” worden genoemd, mogen niet toegediend worden gedurende 6 weken vóór het conditioneringsgeneesmiddel dat gebruikt wordt om de behandeling met Casgevy voor te bereiden, en ook niet na de behandeling wanneer uw immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam) zich herstelt. Neem contact op met uw arts als u zich moet laten **vaccineren**.

Zwangerschap

Deze behandeling mag niet worden gegeven tijdens een zwangerschap vanwege de mogelijke effecten van het medicijn voor conditionering. De effecten van Casgevy bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Bespreek met uw arts de mogelijkheden van een zwangerschap na een behandeling met Casgevy.

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn na de behandeling met Casgevy? **Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, **moet u een zwangerschapstest doen** voordat u start met de medicijnen voor mobilisatie en conditionering om zeker te zijn dat u niet zwanger bent.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden of bent u een man die een kind kan verwekken? **Dan moet u een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken** vanaf de start van de mobilisatiebehandeling en **gedurende ten minste 6 maanden** na toediening van Casgevy. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethodes geschikt zijn.

Borstvoeding

Borstvoeding moet worden stopgezet tijdens conditionering vanwege de mogelijke effecten van het medicijn voor conditionering. Het is niet bekend of de stoffen van Casgevy in de moedermelk kunnen terechtkomen. Uw arts zal het voordeel van borstvoeding voor uw baby ten opzichte van de mogelijke risico's van de behandeling met u bespreken.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

De kans bestaat dat u niet zwanger kunt worden of dat u geen kind kunt verwekken nadat u het medicijn voor conditionering heeft gekregen. **U moet met uw arts uw opties bespreken voordat u start met een behandeling.** Een optie kan bestaan uit het bewaren van voortplantingsmateriaal (bijv. eicellen, sperma) dat later kan worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De medicijnen voor mobilisatie en conditionering die vóór de behandeling met Casgevy worden gebruikt, kunnen leiden tot duizeligheid en vermoeidheid. Als u zich duizelig, moe of onwel voelt, mag u geen voertuig besturen, geen machines gebruiken en niet deelnemen aan activiteiten waarbij u waakzaam moet zijn.

Casgevy bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit medicijn bevat ongeveer 5,3-70 mg natrium (het hoofdbestanddeel van zout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,3-4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Het totale aantal injectieflacons waaruit een dosis bestaat, varieert van patiënt tot patiënt.

Dit medicijn bevat ongeveer 50 mg DMSO per ml. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?'.

3. Hoe wordt dit medicijn gemaakt en toegediend?

Casgevy wordt slechts één keer gegeven.

Casgevy kan alleen in een bevoegd behandelcentrum (gespecialiseerd ziekenhuis) worden gegeven door artsen met ervaring in stamceltransplantaties en in de behandeling van patiënten met een bloedziekte zoals transfusieafhankelijke thalassemie en sikkelcelziekte.

STAP 1: Vóór de behandeling met Casgevy geeft een arts u een **medicijn voor mobilisatie**. Dit medicijn brengt bloedstamcellen uit uw beenmerg in de bloedstroom. Daarna worden de cellen verzameld in een apparaat dat de verschillende bloedcellen van elkaar scheidt (dit wordt *aferese* genoemd). De volledige stap kan meer dan één keer plaatsvinden. Elke stap van verzamelen duurt ongeveer één week.

'**Noodcellen**' worden ook verzameld en bewaard in het ziekenhuis. Dit zijn uw bestaande bloedstamcellen. Ze worden onbehandeld bewaard, voor het geval dat er een probleem is tijdens het

behandelingsproces. Zie hierboven in rubriek 2 ‘*Als de behandeling met Casgevy niet kan worden voltooid of faalt*’.

STAP 2: Uw bloedstamcellen worden verstuurd naar de productielocatie waar ze worden **gebruikt om Casgevy te maken**. Vanaf het moment dat uw cellen zijn verzameld, kan het tot 6 maanden duren om Casgevy te maken en te testen voordat het teruggestuurd wordt naar uw arts.

STAP 3: Korte tijd vóór uw stamceltransplantatie geeft de arts u in het ziekenhuis een **medicijn voor conditionering**. Deze stap duurt ongeveer 2 tot 6 dagen en bereidt u voor op uw behandeling door cellen uit het beenmerg te halen, zodat deze kunnen worden vervangen door de gemodificeerde cellen in Casgevy. Nadat u dit medicijn heeft gekregen, daalt het aantal bloedcellen tot een zeer laag niveau (zie rubriek 4). Vanaf dat moment verblijft u in het ziekenhuis tot na het infuus van Casgevy.

STAP 4: Een of meerdere injectieflacons van Casgevy worden met een injectie in een ader toegediend via een centraal veneuze katheter. Centraal veneuze katheters zijn dunne, flexibele buisjes die door een arts in een brede ader worden ingebracht om toegang te krijgen tot uw bloedsomloop. De risico's van katheters zijn infecties en de vorming van bloedklonters. De arts en verpleegkundigen zullen u controleren op alle complicaties van de centraal veneuze katheter. Het kan enkele uren duren voordat alle injecties zijn gegeven. Nadat u Casgevy heeft gekregen, blijft u in het ziekenhuis, zodat uw zorgteam uw herstel nauwgezet kan volgen. Dit kan ongeveer 2 maanden duren, maar kan variëren. Een arts zal beslissen wanneer u naar huis kunt gaan.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige over mogelijke bijwerkingen.

Sommige bijwerkingen houden verband met het medicijn voor mobilisatie en het medicijn voor conditionering. U moet ook de bijsluiters van deze medicijnen lezen.

De volgende ernstige bijwerkingen kunnen zich voordoen binnen de eerste paar dagen of weken na de behandeling, maar kunnen zich ook veel later voordoen.

- Pijn rechtsboven van de buik onder de ribben, geel worden van de ogen of de huid, snelle gewichtstoename, zwelling van de armen, benen en buik, en moeite met ademen.
Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige leverziekte, veno-occlusieve ziekte genaamd.
- Hevige hoofdpijn, abnormale blauwe plek, langdurige bloeding, of een bloeding zonder letsel zoals een bloedneus, bloedend tandvlees, bloed in uw urine, stoelgang of braaksel, of bloed ophoesten.
Dit kunnen verschijnselen zijn van trombocytopenie, weinig bloedplaatjes, waardoor het bloed minder goed kan stollen en wat kan leiden tot een bloeding.
- Koorts, koude rillingen of infecties.
Dit kunnen verschijnselen zijn van neutropenie, weinig witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd en infecties bestrijden.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen heeft.

Andere bijwerkingen die voorkomen bij het medicijn voor mobilisatie en bij het verzamelen van cellen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid
- overgeven
- hoofdpijn
- buikpijn
- spierpijn of botpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- longziekte met klachten van plotselinge pijn op de borst, koorts, moeite met ademen, en verschijnselen van ophoping van vocht in de longen op een röntgenopname van de borstkas, wat zich voordoet bij sikkcelziekte (*acute chest syndrome*)
- pijnlijke crisis van sikkcelziekte (sikkcelanemie met crisis)
- koorts
- hoog aantal witte bloedcellen (leukocytose)
- diarree
- pijn in de mond en de keel
- gevoelloosheid in de mond
- gewrichtspijn
- algemene pijn
- gevoel van vermoeidheid
- lage kaliumwaarden (hypokaliëmie)
- lage magnesiumwaarden (hypomagnesiëmie)
- hoge fosfaatwaarden (hyperfosfatemie)

Andere bijwerkingen die voorkomen bij het medicijn voor conditionering

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts tijdens een periode van weinig neutrofielen (een soort witte bloedcel) (febrile neutropenie)
- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- laag aantal lymfocyten, een soort witte bloedcel (lymfopenie)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- lage kaliumwaarden in het bloed (hypokaliëmie)
- hoge fosfaatwaarden in het bloed (hyperfosfatemie)
- lage magnesiumwaarden in het bloed (hypomagnesiëmie)
- lage fosfaatwaarden in het bloed (hypofosfatemie)
- vasthouden van vocht
- hoofdpijn
- koorts
- zich moe voelen
- bloedneus
- misselijkheid
- overgeven
- buikpijn
- ontsteking van de bekleding van de maag
- verstopping
- diarree
- pijn in de mond en de keel
- ontsteking van de slijmvliezen zoals het tandvlees (mucositis)
- verminderde eetlust
- gewichtsverlies
- spierpijn of botpijn
- droge huid
- afschilferende huid
- verkleuren van de huid en de nagels
- kleine bloedvlekjes onder de huid
- huiduitslag
- haaruitval (alopecia)
- hoge bilirubinewaarden in het bloed; bilirubine is een afvalstof van rode bloedcellen en kan leiden tot geel worden van de huid en de ogen (hyperbilirubinemie)
- verhoogde bloedwaarden van een leverenzym (alanineaminotransferase)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verzameling van klachten die lijken op een longontsteking, zoals koorts, koude rillingen, hoesten en moeite met ademen, die zich voordoen zonder enig verschijnsel van een infectie in de longen (idiopathische pneumonie-syndroom)
- de longen kunnen geen zuurstof toevoegen aan uw bloed (respiratoir falen)
- moeite met ademen
- infectie in het bloed (sepsis)
- infectie in het bloed die wordt veroorzaakt door de bacterie *Klebsiella* (*Klebsiella*-sepsis)
- infectie van de longen (longontsteking)
- infectie van de mond die wordt veroorzaakt door een schimmel (orale candidiasis)
- infectie van de haarzakjes (folliculitis)
- versnelde hartslag (tachycardie)
- verhoogde waarden van leverenzymen in bloed (aspartaataminotransferase, gammaglutamyltransferase)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- lage zuurstofwaarden in het bloed (hypoxie)
- vergrote lever
- vergrote milt
- beschadiging van de zenuwen in armen en/of benen, wat leidt tot pijn of gevoelloosheid, een branderig gevoel en tintelingen (perifere neuropathie)
- problemen met de zenuwen, wat leidt tot pijn of gevoelloosheid, een branderig en tintelend gevoel (perifere sensorische neuropathie)
- zenuwpijn
- problemen met de smaak
- wazig zien
- droge ogen
- opvliegers
- hoesten
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed
- ziekte waarbij maagzuur omhoog komt tot boven de maag en in de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte)
- bloedend tandvlees
- keelpijn
- moeite met slikken
- ontsteking in de dikke darm, wat leidt tot pijn en diarree (colitis)
- ontsteking van de slokdarm (oesofagitis)
- bloed in braaksel
- bloeding uit het laatste stuk van de dikke darm (endeldarm)
- ontsteking van de maag en de darmen
- zweertjes in de mond
- algemene pijn
- pijn bij het plassen
- bloed in de urine
- menstruatie overgeslagen
- bloeding tussen twee menstruaties
- onregelmatige menstruatie
- pijn aan de vulva en de vagina
- vroege menopauze
- gewichtstoename
- blauwe plek
- jeuk
- rood worden van de huid
- snij- of schaafwonden van de huid

- lage waarden van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)
- weinig reticulocyten, een soort onrijpe rode bloedcel (reticulocytopenie)
- bloeding in een gebied van de hersenen dat een rol speelt bij het evenwicht en de coördinatie (cerebellaire hemorrhagie)
- abnormale ophoping van het vocht dat de hersenen en het ruggenmerg omringt (hydrocefalus)
- lage waarden van albumine, een eiwit in het bloed (hypoalbuminemie)
- lage calciumwaarden in het bloed (hypocalciëmie)
- pijn in de gewrichten
- het duurt langer voordat uw bloed stolt
- hogere waarde van een stof die duidt op een ontsteking (C-reactieve proteïne)
- het duurt langer voordat de getransplanteerde cellen gaan groeien en normale bloedcellen aanmaken (vertraagde *engraftment*)

Andere bijwerkingen die voorkomen met Casgevy

Vaak (komen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stoornis van het afweersysteem van het lichaam (hemofagocyttaire lymfohistiocytose), waarbij soorten van witte bloedcellen (histiocyten en lymfocyten) zich ophopen in organen. Dat leidt tot een hevige ontsteking en vernietiging van weefsel. Klachten kunnen bestaan uit koorts die niet het gevolg is van een infectie en niet reageert op antibiotica, een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, moeite met ademen, snel blauwe plekken krijgen, lage bloeddruk, afwijkingen van de nieren en problemen met het hart
- moeite met ademen, waardoor het kan zijn dat u zuurstof nodig heeft om te helpen bij het ademen, soms met pijn op de borst, koorts, koude rillingen of hoesten (acuut ademhalingsnoodsyndroom)
- verzameling van klachten die lijken op een longontsteking, zoals koorts, koude rillingen, hoesten en moeite met ademen, die zich voordoen zonder enig verschijnsel van een infectie in de longen (idiopathische pneumonie-syndroom)
- versnelde hartslag (tachycardie)
- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- lage calciumwaarden (hypocalciëmie)
- hoofdpijn
- gewaarwordingen zoals gevoelloosheid, tintelingen, prikkend gevoel (paresthesie)
- bloedneus
- huiduitslag
- kleine bloedvlekjes onder de huid
- koorts
- koude rillingen
- het duurt langer voordat de getransplanteerde cellen gaan groeien en normale bloedcellen aanmaken (vertraagde *engraftment*)
- voorvallen zoals koude rillingen en versnelde hartslag op het moment dat u Casgevy toegediend krijgt (infusiegerelateerde reacties)

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van deze bijwerkingen heeft. **Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige** als een van deze bijwerkingen erger wordt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Aangezien dit medicijn wordt toegediend door een bevoegde arts of verpleegkundige, zijn zij ervoor verantwoordelijk dat het medicijn vóór en tijdens gebruik ervan correct wordt bewaard en ook dat het op de juiste wijze wordt vernietigd.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op elke injectieflacon.

Bevoren bewaren, bij of lager dan -135 °C gedurende maximaal twee jaar. Bewaar de injectieflacon(s) in de doos tot u klaar bent om ze te ontdooien. Ontdooi één injectieflacon per keer. Pas ontdooien indien klaar voor infusie. Na ontdooien niet opnieuw invriezen. Na ontdooien bewaren bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) en binnen 20 minuten infunderen.

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel moet worden afgevoerd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is exagamglogene autotemcel. Elke ml Casgevy bevat $4-13 \times 10^6$ cellen (bloedstamcellen).
- De andere stoffen in dit medicijn zijn een oplossing die wordt gebruikt voor preservatie van bevroren cellen en die natrium, dimethylsulfoxide (DMSO) en dextran 40 bevat. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?'.

Hoe ziet Casgevy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Casgevy is een semidoorschijnende dispersie voor infusie. Casgevy wordt geleverd in injectieflacons die 1,5 ml tot 20 ml bevatten. Een of meerdere injectieflacons zijn verpakt in een doos. Eén doos kan maximaal 9 injectieflacons bevatten. Het aantal injectieflacons is specifiek voor de dosis van elke patiënt. Uw dosis kan bestaan uit meerdere injectieflacons en dozen.

Uw naam en geboortedatum evenals gecodeerde informatie waarmee u kunt worden geïdentificeerd als de beoogde ontvanger, staan gedrukt op elke doos en elke injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

Neem voor alle informatie over dit medicijn contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рух:
+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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit medicijn is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit medicijn. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het medicijn beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu> .

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Uitsluitend voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Casgevy is uitsluitend bestemd voor autooloog gebruik. Het geneesmiddel mag niet bemonsterd, gewijzigd of bestraald worden. Bestraling kan leiden tot inactivering van het product.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Casgevy hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.

Ontvangst en opslag van Casgevy

- Casgevy wordt in een stikstofvat verzonden naar het behandelcentrum.
- Bevestig de identificatiekenmerken van de patiënt op het (de) productetiket(ten) en het batchinformatieblad (LIS).
- In de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -135\text{ °C}$ bewaren tot klaar voor ontdooien en toediening.

Voorbereiding voorafgaand aan toediening

- Coördineer de timing van ontdooien en infusie van Casgevy. Bevestig op voorhand de infusietijd en pas het tijdstip om te starten met ontdooien aan zodat Casgevy beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt klaar is, omdat Casgevy binnen 20 minuten na ontdooien van de injectieflacon moet worden toegediend. Ontdooi en infundeer één injectieflacon per keer.
- Bevestig voorafgaand aan ontdooien dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de patiënteninformatie op de Casgevy-injectieflacon(s). Ontdooi de Casgevy-injectieflacons niet als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenstemt met de beoogde patiënt.
- Een dosis van Casgevy kan in een of meerdere patiëntspecifieke injectieflacons in cryopreservatie zitten. Alle injectieflacons moeten verantwoord worden en bevestig met behulp van het batchinformatieblad (LIS) dat elke injectieflacon binnen de uiterste houdbaarheidsdatum is.
- Verzamel de benodigdheden voor ontdooien en trek het product op uit de injectieflacon(s). Met uitzondering van het waterbad zijn deze benodigdheden voor eenmalig gebruik. Verzamel voldoende benodigdheden voor elke injectieflacon die moet worden toegediend:
 - Waterbad
 - Alcoholdoekjes
 - Injectieflaconadapter (voor naaldloze extractie)
 - Roestvrijstalen filter van 18 micron
 - Luerlockspuit van 30 ml
 - Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (5 tot 10 ml is nodig voor elke injectieflacon)
 - Luerlockspuit van 10 ml voor spoelen met natriumchlorideoplossing

De Casgevy-injectieflacons ontdooien

- Wanneer de dosis uit meerdere injectieflacons bestaat, moet één injectieflacon per keer worden ontdooit en toegediend. Terwijl een injectieflacon ontdooit, moeten de resterende injectieflacons in cryobewaring bij $\leq -135\text{ °C}$ blijven.
- Ontdooi elke injectieflacon bij 37 °C met een waterbad. Zorg ervoor dat de temperatuur van het waterbad niet hoger is dan 40 °C .

- Ontdooi elke injectieflacon door deze bij de hals van de injectieflacon vast te houden en voorzichtig rechtsom en linksom te bewegen. Dit kan 10 tot 15 minuten duren. Laat de injectieflacon tijdens ontdooien niet onbewaakt achter.
- Het ontdooien is voltooid wanneer er geen ijskristallen meer te zien zijn in de injectieflacon.
- Neem na ontdooien de injectieflacon onmiddellijk uit het waterbad.
- Het ontdooide product moet eruitzien als een doorschijnende suspensie van cellen, zonder vreemde deeltjes.
- Infundeer binnen 20 minuten na ontdooien.
- Ontdooid geneesmiddel mag niet opnieuw worden ingevroren.

Toediening van Casgevy

Casgevy is uitsluitend bestemd voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenstemmen met de identificatiekenmerken van de patiënt op de Casgevy-injectieflacon(s). Infundeer Casgevy niet als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenstemt met de beoogde patiënt.

Een dosis van een patiënt kan uit meerdere injectieflacons bestaan. Alle injectieflacons moeten worden toegediend. Het volledige volume van elke injectieflacon moet worden geïnfundeerd. Als meer dan één injectieflacon is geleverd, **moet elke injectieflacon volledig worden toegediend voordat de volgende injectieflacon wordt ontdooit en geïnfundeerd.**

1. De injectieflaconadapter en het filter aanbrengen

- Verwijder het verwijderbare lipje van de dop van de injectieflacon; reinig het septum met een alcoholdoekje.
- Verwijder de dop van de punt van de adapter.
- Duw met de duim en wijsvinger van beide handen de adapter in het septum van de injectieflacon door gelijke druk uit te oefenen totdat u een enkel plofgeluid hoort.
- Trek de adapter omhoog totdat u voelt dat deze vergrendelt.
- Breng het filter aan op de adapter van de injectieflacon.

2. Casgevy uit de injectieflacon optrekken:

- Breng een lege spuit van 30 ml aan op het filter.
- Trek het volledige productvolume op uit de injectieflacon.
- Verwijder de met product gevulde spuit uit het filter en leg terzijde.
- Trek 5-10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie op in een lege spuit van 10 ml.
- Bevestig de met natriumchlorideoplossing gevulde spuit op het filter.
- Injecteer de natriumchlorideoplossing en verwijder de lege spuit uit het filter. Gooi de lege spuit weg.
- Bevestig de met het product gevulde spuit op het filter.
- Trek de inhoud van de injectieflacon op in de spuit met het product; verwijder daarna de spuit uit het filter.
- Het optionele etiket met de identificatiekenmerken van het product/de patiënt van het batchinformatieblad (LIS) kan worden verwijderd en op de spuit worden aangebracht.

3. Toediening van Casgevy via een centraal veneuze katheter

- Casgevy moet binnen 20 minuten na ontdooien van het product worden toegediend.
- Bevestig en verifieer met twee personen de identificatie van de patiënt aan het bed van de patiënt voordat elke injectieflacon met een infusie wordt toegediend.
- Casgevy wordt toegediend als een intraveneuze bolus.
- Het totale volume Casgevy toegediend binnen één uur mag niet meer zijn dan 2,6 ml/kg.

- Gebruik geen inlinefilter voor het infunderen van Casgevy.
- Na toediening van elke Casgevy-injectieflacon moet de primaire lijn worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Herhaal de hierboven vermelde stappen voor elke resterende injectieflacon.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Casgevy, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Casgevy (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.