

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casgevy 4 - 13×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Casgevy (Exagamglogene autotemcel) ist eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die *ex vivo* unter Verwendung von CRISPR/Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens editiert wurden.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede patientenspezifische Durchstechflasche Casgevy enthält Exagamglogene autotemcel mit einer chargenabhängigen Konzentration einer mit genetisch veränderten autologen CD34⁺-Zellen angereicherten Population. Das Arzneimittel ist in eine oder mehrere Durchstechflaschen verpackt, die insgesamt eine Infusionsdispersion mit $4-13 \times 10^6$ Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34⁺-Zellen angereicherten Population enthalten, die in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist.

Jede Durchstechflasche enthält 1,5 bis 20 ml Infusionsdispersion.

Die quantitativen Angaben zum Arzneimittel, einschließlich der Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 6), sind dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet*, LIS) im Deckel des für den Transport verwendeten Kryotransportbehälters zu entnehmen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine durchscheinende Zelldispersion zur Infusion, die frei von Fremdpartikeln ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Beta-Thalassämie

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Sichelzellkrankheit

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Casgevy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation von HSZ und in der Behandlung von Patienten mit Beta-Hämoglobinopathien verfügt und in der Anwendung des Arzneimittels und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Bevor die Mobilisierung, Apherese und die myeloablative Konditionierung initiiert werden, ist zu bestätigen, dass der Patient für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt.

Dosierung

Casgevy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einmaligen Dosis, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CD34⁺-Zellen enthält, die in einer oder mehreren Durchstechflaschen verpackt sind.

Die empfohlene Mindestdosis von Casgevy beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht.

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigelegten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer Mobilisierung von CD34⁺ HSPC mit anschließender Apherese unterziehen, damit die CD34⁺-Zellen für die Herstellung des Arzneimittels isoliert werden können.

Die CD34⁺-Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels soll bei jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus maximiert werden. Die Zellentnahmen für die Herstellung des Arzneimittels sollen pro Zyklus an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden, wenn dies klinisch verträglich ist. Für die Herstellung des Arzneimittels wird eine Gesamtentnahme von mindestens 20×10^6 CD34⁺ Zellen/kg empfohlen. Die entnommenen Zellen sollen auch dann zur Herstellung des Arzneimittels eingeschickt werden, wenn nicht die gesamte angestrebte Zellmenge entnommen werden konnte. Darüber hinaus ist die Entnahme von mindestens 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg erforderlich, die als unveränderte Reservezellen benötigt werden. Ein dritter Tag kann bei Bedarf für die Entnahme der Reservezellen genutzt werden.

Wird die Mindestdosis von Casgevy bei der ersten Herstellung des Arzneimittels nicht erreicht, muss sich der Patient weiteren Mobilisierungs- und Apheresezyklen unterziehen, um mehr Zellen für die

zusätzliche Herstellung des Arzneimittels zu gewinnen. Zwischen jedem Mobilisierung- und Apheresezyklus müssen mindestens 14 Tage liegen.

Dem Patienten müssen $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg als unveränderte Zellen zur Reserve entnommen werden und vor der myeloablativen Konditionierung und Infusion von Casgevy kryokonserviert werden.

Die unveränderten Zellen werden als Rescue-Therapie benötigt, wenn eine der folgenden Situationen eintritt: Qualitätsbeeinträchtigung von Casgevy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Casgevy; Versagen des Neutrophilen-Engraftments oder Verlust des Engraftments nach der Infusion von Casgevy.

Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie angewendeten Mobilisierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die Mobilisierung ist/sind vor der Behandlung mit Casgevy zu beachten.

Beta-Thalassämie

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor dem Apherese-Verfahren eine oder mehrere Erythrozytentransfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von ≥ 11 g/dl aufrecht zu erhalten.

Sichelzellkrankheit

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Apherese einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Hämoglobin S (HbS)-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten.

Krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) müssen 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) darf bei Patienten mit Sichelzellkrankheit nicht für die Mobilisierung verwendet werden.

Vorbehandlung (Konditionierung)

Vor der Infusion von Casgevy muss eine vollständige myeloablativ Konditionierung durchgeführt werden. Die Konditionierung darf erst begonnen werden, wenn die Gesamtzahl an Durchstechflaschen, aus denen die komplette Dosis Casgevy besteht, beim autorisierten Behandlungszentrum eingegangen und die Verfügbarkeit von unveränderten CD34⁺-Reservezellen bestätigt ist. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie verwendeten Konditionierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die myeloablativ Konditionierung ist/sind vor der Behandlung zu beachten.

Beta-Thalassämie

Es wird empfohlen, dass bei den Patienten vor der myeloablativ Konditionierung 60 Tage lang ein Gesamt-Hb-Wert von ≥ 11 g/dl aufrechterhalten wird.

Sichelzellkrankheit

Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens in den 8 Wochen vor Beginn der myeloablativ Konditionierung einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, um einen HbS-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten. Bei Beginn des Erythrozytenaustausches oder der einfachen Transfusionen sind die krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) abzusetzen.

Die Eisenchelate-Therapie muss spätestens 7 Tage vor der myeloablativ Konditionierung abgesetzt werden.

Eine Prophylaxe zur Anfallskontrolle ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind der Fachinformation des verwendeten Arzneimittels für die myeloablative Konditionierung zu entnehmen.

Eine Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (VOD)/des hepatischen sinusoidalen Obstruktionssyndroms sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung erwogen werden.

Vor dem Beginn des myeloablativen Konditionierungsschemas muss die Verfügbarkeit des vollständigen Sets von Durchstechflaschen, aus denen die Dosis von Casgevy besteht, und der unveränderten Reservezellen bestätigt werden. Zur Bestätigung der Anzahl der Durchstechflaschen und der Gesamtdosis von Casgevy ist das der Arzneimittellieferung beigelegte Chargeninformationsblatt (LIS) zu prüfen.

Prämedikation

Es wird empfohlen, vor der Infusion von Casgevy eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder gleichwertigen Arzneimitteln entsprechend den Leitlinien der Behandlungseinrichtung anzuwenden, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

Spezielle Patientengruppen

Patienten ab 35 Jahren

Casgevy wurde nicht bei Patienten > 35 Jahren untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy in dieser Patientengruppe ist nicht erwiesen. Der Nutzen der Behandlung ist bei den einzelnen Patienten gegen die Risiken einer HSZ-Transplantation abzuwägen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m², untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy bei Patienten < 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten, die seropositiv für das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) oder das Hepatitis-C-Virus (HCV) sind

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit einer HIV-1-, HIV-2-, HBV- oder HCV-Infektion untersucht. Vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung des Arzneimittels ist ein Screeningtest auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV sowie auf andere Infektionserreger gemäß den örtlichen Richtlinien durchzuführen. Casgevy darf nicht bei Patienten mit aktiver HIV-1-, HIV-2-, HBV- oder HCV-Infektion angewendet werden.

Patienten mit vorausgegangener HSZ-Transplantation

Casgevy wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor ein allogenes oder autologes HSZ-Transplantat erhalten haben. Die Behandlung mit Casgevy wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Casgevy ist nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Abschluss des myeloablativen Konditionierungsschemas müssen mindestens 48 Stunden vergehen, bevor Casgevy infundiert wird. Casgevy muss innerhalb eines Zeitraums von mindestens 48 Stunden bis maximal 7 Tagen nach der letzten Dosis der myeloablativen Konditionierung gegeben werden.

Vor dem Auftauen und der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf der/den Durchstechflasche(n) mit Casgevy und den Begleitdokumenten übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Casgevy wird als intravenöser Bolus über einen zentralen Venenkatheter gegeben. Die Infusion von Casgevy muss schnellstmöglich und nicht später als 20 Minuten nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Falls mehr als eine Durchstechflasche bereitgestellt wird, **müssen alle Durchstechflaschen verabreicht werden**. Von jeder Durchstechflasche muss das gesamte Volumen infundiert werden.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Casgevy, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Anwendung von Casgevy

Nach der Infusion von Casgevy sind die Standardverfahren zur Patientenüberwachung und -versorgung nach einer HSZ-Transplantation zu befolgen, wie z. B. die Überwachung des großen Blutbildes und des Transfusionsbedarfs.

Blutprodukte, die in den ersten 3 Monaten nach der Infusion von Casgevy benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Nach der Infusion von Casgevy kann die Wiederaufnahme der Eisenchelation erforderlich sein. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate nach der Infusion von Casgevy zu vermeiden und die Verwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate. Anstelle einer Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung sind zu beachten.

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten

für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Casgevy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Casgevy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Casgevy auf Sterilität, Mykoplasmen und Endotoxine getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Casgevy anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es besteht die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Casgevy, einschließlich durch Cas9. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können durch das in Casgevy enthaltene Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dextran 40 auftreten. Die Patienten sollten während und nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Eine Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) sowie eine Überwachung auf Symptome ist vor Beginn der Infusion, alle 30 Minuten ab der Infusion der ersten Durchstechflasche von Casgevy und bis 2 Stunden nach der Infusion der letzten Durchstechflasche von Casgevy erforderlich.

Mögliches Versagen des Neutrophilen-Engraftments

Das Versagen des Neutrophilen-Engraftments ist ein mögliches Risiko bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und dadurch definiert, dass nach der Infusion von Casgevy keine Regeneration der Neutrophilen erreicht wird und die Anwendung von unveränderten CD34⁺-Reservezellen erforderlich ist. Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) überwacht werden und Infektionen sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. Im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments müssen den Patienten CD34⁺-Reservezellen infundiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Bei der Behandlung mit Casgevy wurden im Vergleich zur allogenen HSZ-Transplantation längere mediane Zeiten für das Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Bis das Thrombozyten-Engraftment erreicht ist, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Patienten müssen entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen auf Blutungen überwacht werden. Häufige Messungen der Thrombozytenzahl sind so lange erforderlich, bis ein Thrombozyten-Engraftment und eine Erholung der Thrombozyten erreicht sind. Wenn klinische Symptome auftreten, die auf eine Blutung hindeuten, sind eine Bestimmung des Blutbildes und andere geeignete Untersuchungen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

Risiko einer unzureichenden Mobilisierung/Apherese bei Patienten mit SCD

Bei Patienten mit SCD sind gegebenenfalls mehr Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen erforderlich als bei Patienten mit TDT und es besteht ein höheres Risiko des Versagens einer ausreichenden Mobilisierung/Apherese. Siehe Abschnitt 4.2 zur empfohlenen Gesamtzielmenge der CD34⁺-Zellgewinnung. Informationen bezüglich der durchschnittlichen Anzahl von Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen und zu den Gesamtabbruchraten sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Onkogenese als Folge der Geneditierung

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine Fälle von Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphomen berichtet. Es besteht theoretisch das Risiko einer Onkogenese im Zusammenhang mit der Geneditierung. Die Patienten sind 15 Jahre lang nach der Behandlung mit Casgevy mindestens einmal jährlich (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) zu überwachen. Wenn Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphome festgestellt werden, wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers, um geeignete Proben für die Analyse zu ermitteln.

Immunogenität

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine immunvermittelten Reaktionen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob bereits gebildete Antikörper gegen Cas9, auch nach einer kürzlich erfolgten Infektion mit *Streptococcus pyogenes*, zu immunvermittelten Reaktionen und/oder zur Eliminierung von Zellen mit restlichem Cas9 führen könnten.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Casgevy behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten müssen mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden. Die Patienten sollen an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy genauer zu beschreiben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 5,3 mg - 70 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,3 - 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass Casgevy mit der hepatischen Cytochrom-P-450-Enzymfamilie oder mit Wirkstofftransportern interagiert.

Die Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid muss mindestens 8 Wochen vor dem Beginn der Mobilisierung und Konditionierung beendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid nach der Infusion von Casgevy vor.

Die Anwendung von Voxelotor und Crizanlizumab ist mindestens 8 Wochen vor Beginn der Mobilisierung und Konditionierung zu beenden, da das Wechselwirkungspotenzial dieser Arzneimittel mit den Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung nicht bekannt ist.

Eisenchelatoren müssen mindestens 7 Tage vor dem Beginn der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden, da es zu Wechselwirkungen mit dem Arzneimittel für die Konditionierung kommen kann. Einige Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate und die Anwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate nach der Infusion von Casgevy zu vermeiden. Anstelle der Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Casgevy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Konditionierungsbehandlung, während der Behandlung mit Casgevy und bis zur hämatologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ein negativer Schwangerschaftstest im Serum muss vor dem Beginn jedes Mobilisierungszyklus bestätigt und vor der myeloablativen Konditionierung erneut bestätigt werden. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Casgevy zu geben. Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer müssen vom Beginn der Mobilisierung an bis mindestens 6 Monate nach der Anwendung der myeloablativen Konditionierung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Fachinformation für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung ist ebenfalls zu beachten.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Exagamglogene autotemcel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Exagamglogene autotemcel durchgeführt, um zu beurteilen, ob es den Fötus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel auf den Fötus übertragen werden kann. Casgevy darf wegen des mit der myeloablativen Konditionierung verbundenen Risikos während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine Schwangerschaft nach der Infusion von Casgevy muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (siehe Hinweise zur Empfängnisverhütung oben).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel in die Muttermilch ausgeschieden oder auf das gestillte Kind übertragen wird. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung während der Stillzeit sind in der Fachinformation des/der Arzneimittel(s) zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung zu finden. Aufgrund der potenziellen Risiken, die mit der myeloablativen Konditionierung verbunden sind, muss während der Konditionierung abgestillt werden.

Die Entscheidung, nach der Behandlung mit Casgevy zu stillen, muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind gegen die möglichen Nebenwirkungen durch Casgevy oder durch die Grunderkrankung der Mutter abzuwägen ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Exagamglogene autotemcel auf die menschliche Fertilität vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit nach einer myeloablativen Konditionierung vor. Daher wird empfohlen, vor der Behandlung nach Möglichkeit Optionen zur Erhaltung der Fertilität wie die Kryokonservierung von Spermien oder Eizellen in Betracht zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Casgevy hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Auswirkungen der Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen müssen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Casgevy wurde in zwei offenen, einarmigen Studien (Studie 111 und Studie 121) und einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie 131) untersucht, in denen 97 Jugendliche und Erwachsene mit TDT oder SCD mit Casgevy behandelt wurden.

Der Behandlung mit Casgevy ging eine Mobilisierung des peripheren Blutes mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) und Plerixafor bei Patienten mit TDT und nur mit Plerixafor bei Patienten mit SCD voraus. Darauf folgte eine Apherese und eine myeloablativ Konditionierung mit Busulfan.

Das Sicherheitsprofil stimmte im Allgemeinen mit dem überein, das bei einer myeloablativ Konditionierung mit Busulfan und einer HSZ-Transplantation nach der Mobilisierung und Apherese zu erwarten war.

Die mediane (min., max.) Dauer der Verlaufskontrolle nach der Gabe von Casgevy betrug 22,8 Monate (2,1; 51,1) bei Patienten mit TDT (N=54) und 17,5 Monate (1,2; 46,2) bei Patienten mit SCD (N=43).

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf Casgevy zurückgeführt wurden, traten bei 2 Patienten (3,7 %) mit TDT auf: 1 Patient (1,9 %) mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose, akutem Atemnotsyndrom, idiopathischem Pneumoniesyndrom und Kopfschmerzen; 1 Patient (1,9 %) mit verzögertem Engraftment und Thrombozytopenie. Kein Patient mit SCD hatte schwerwiegende Nebenwirkungen, die auf Casgevy zurückgeführt wurden.

Eine lebensbedrohliche schwerwiegende Nebenwirkung in Form einer Kleinhirnblutung trat bei 1 Patient (1,9 %) mit TDT auf und wurde auf die myeloablativ Konditionierung mit Busulfan zurückgeführt.

Ein Patient (2,3 %) mit SCD verstarb an einer COVID-19-Infektion und anschließendem Atemversagen. Das Ereignis stand nicht in Zusammenhang mit Casgevy.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Tabellen 1, 2, 3 und 4 enthalten Auflistungen von Nebenwirkungen, die auf die Mobilisierung/Apherese mit G-CSF und Plerixafor, auf die Mobilisierung/Apherese nur mit Plerixafor, auf die myeloablativ Konditionierung mit Busulfan bzw. auf Casgevy zurückgeführt werden und bei Patienten mit TDT und SCD in klinischen Studien mit Casgevy aufgetreten sind.

Tabelle 1: Auf die Mobilisierung/Apherese zurückgeführte Nebenwirkungen bei Patienten mit TDT, die G-CSF und Plerixafor erhielten (N = 59)

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukozytose, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz, Erbrechen, Diarrhoe, orale Hypästhesie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems *	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Fieber

* Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfassten Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Brustkorbschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustkorbschmerzen und Schmerzen in einer Extremität.

Table 2: Auf die Mobilisierung/Apherese zurückgeführte Nebenwirkungen bei Patienten mit SCD, die Plerixafor erhielten (N = 58)

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Sichelzellanämie mit Krise
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperphosphatämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Akutes Thoraxsyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz *, Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems †	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Ermüdung

* Abdominalschmerz umfasste Oberbauschmerzen.

† Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasste Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustkorbschmerzen, Nackenschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen und Schmerzen in einer Extremität.

Tabelle 3: Auf die myeloablative Konditionierung mit Busulfan zurückgeführte Nebenwirkungen bei Patienten mit TDT und SCD (N = 97) *

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Sepsis, Klebsiella-Sepsis, orale Candidiasis, Follikulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, febrile Neutropenie, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie †, Leukopenie	Panzytopenie, Retikulozytopenie, Splenomegalie

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert, Hypokaliämie, Hyperphosphatämie, Hypomagnesiämie, Flüssigkeitsretention, Hypophosphatämie	Hypoalbuminämie, Hypokalzämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Kleinhirnblutung, Hydrozephalus, periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Neuralgie, Dysgeusie
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, trockenes Auge
Herzkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx	Ateminsuffizienz, idiopathisches Pneumoniesyndrom, Hypoxie, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mukositis ‡, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz §, Diarrhoe, Obstipation, Gastritis	Kolitis, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämatemesis, Ösophagitis, Dysphagie, Magen-Darm-Entzündung, Hämatochezie, Mundulzeration
Leber- und Gallenerkrankungen	Venookklusive Lebererkrankung, Hyperbilirubinämie, Alanin-Aminotransferase erhöht	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Hepatomegalie, Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pigmentierungsstörung #, Exfoliation der Haut, Alopezie, Petechien, trockene Haut, Hautausschlag **	Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ††	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Amenorrhoe, intermenstruelle Blutungen, vulvovaginale Schmerzen, Dysmenorrhoe, unregelmäßige Menstruation, vorzeitige Menopause
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung	Schmerzen
Untersuchungen	Gewicht vermindert	International Normalised Ratio (INR) erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Gewicht erhöht

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verzögertes Engraftment, subkutanes Hämatom, Hautabschürfung, Hautlazeration

* Die Häufigkeit beruht auf der höchsten Inzidenz in Studie 111 bei Patienten mit TDT bzw. in Studie 121 bei Patienten mit SCD.

† Lymphopenie umfasste CD4-Lymphozyten erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt.

‡ Mukositis umfasste Analentzündung, Schleimhautentzündung, Rachenentzündung und Stomatitis.

§ Abdominalschmerz umfasste abdominale Beschwerden, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und epigastrische Beschwerden.

Pigmentierungsstörung umfasste Nagelpigmentierung, Hauthyperpigmentierung und Hauthypopigmentierung.

** Ausschlag umfasste Dermatitis, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und papulöser Ausschlag.

†† Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems umfasste Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustkorbschmerzen und Schmerzen in einer Extremität.

Tabelle 4: Auf Casgevy zurückgeführte Nebenwirkungen bei Patienten mit TDT und SCD (N = 97) *

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie †, ‡	Thrombozytopenie †, Neutropenie †, Anämie †, Leukopenie †
Erkrankungen des Immunsystems		Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie †
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen †, Parästhesie
Herzkrankungen		Tachykardie †
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Akutes Atemnotsyndrom, idiopathisches Pneumonie-Syndrom †, Epistaxis †
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag †, §, Petechien †
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schüttelfrost †, Fieber †
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Verzögertes Engraftment †, infusionsbedingte Reaktionen #

* Die Häufigkeit beruht auf der höchsten Inzidenz in Studie 111 bei Patienten mit TDT bzw. in Studie 121 bei Patienten mit SCD.

† Mindestens ein Ereignis wurde auch auf die myeloablative Konditionierung mit Busulfan zurückgeführt.

‡ Lymphopenie umfasste CD4-Lymphozyten erniedrigt und Lymphozytenzahl erniedrigt.

§ Ausschlag umfasste Dermatitis.

Infusionsbedingte Reaktionen umfasste Schüttelfrost, Sinustachykardie und Tachykardie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozyten-Engraftment

Ein Thrombozyten-Engraftment war definiert als 3 aufeinanderfolgende Messungen einer Thrombozytenzahl von $\geq 20 \times 10^9/l$ bei Patienten mit TDT und 3 aufeinanderfolgende Messungen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/l$ bei Patienten mit SCD, die an 3 verschiedenen Tagen nach der Infusion von Casgevy ohne Gabe von Thrombozytentransfusionen über 7 Tage gewonnen wurden. Alle Patienten erreichten ein Thrombozyten-Engraftment.

In Studie 111 lag die mediane (min., max.) Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment bei Patienten mit TDT bei 44 Tagen (20, 200; n=53). Bei einem verbleibenden Patienten wurde das Thrombozyten-Engraftment nach der Zwischenanalyse erreicht. Die mediane (min., max.) Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment betrug bei Jugendlichen 45 Tage (20, 199) und bei Erwachsenen 40 Tage (24, 200). Bei Patienten ohne Milz war die mediane Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment kürzer als bei Patienten mit intakter Milz. Die mediane (min., max.) Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment lag bei Patienten ohne Milz bei 34,5 Tagen (20, 78) und bei Patienten mit intakter Milz bei 46 Tagen (27, 200).

In Studie 121 betrug die mediane (min., max.) Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment bei Patienten mit SCD 35 Tage (23, 126; n=43). Die mediane (min., max.) Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment betrug bei Jugendlichen 44,5 Tage (23, 81) und bei Erwachsenen 32 Tage (23, 126).

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Blutungsereignissen und der Zeit bis zum Thrombozyten-Engraftment nach einer Casgevy-Behandlung festgestellt.

Neutrophilen-Engraftment

Das Neutrophilen-Engraftment war definiert als 3 aufeinanderfolgende Messungen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von ≥ 500 Zellen/ μl an 3 verschiedenen Tagen nach der Infusion von Casgevy, ohne Anwendung der unveränderten CD34⁺-Reservezellen. Alle Patienten erreichten ein Neutrophilen-Engraftment und kein Patient erhielt CD34⁺-Reservezellen.

In Studie 111 betrug die mediane (min., max.) Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment bei Patienten mit TDT 29 Tage (12, 56; n=54). Die mediane (min., max.) Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment betrug bei Jugendlichen 31 Tage (19, 56) und bei Erwachsenen 29 Tage (12, 40).

In Studie 121 betrug die mediane (min., max.) Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment bei Patienten mit SCD 27 Tage (15, 40; n=43). Die mediane (min., max.) Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment betrug bei Jugendlichen 28 Tage (24, 40) und bei Erwachsenen 26 Tage (15, 38).

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Infektionen und der Zeit bis zum Neutrophilen-Engraftment festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Casgevy wurde bei 31 Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit TDT oder SCD bewertet. Das mediane (min., max.) Alter der Jugendlichen mit TDT war 14 Jahre (12, 17) und bei den SCD-Patienten 15 Jahre (12, 17). Die mediane (min., max.) Nachbeobachtungsdauer betrug bei Jugendlichen mit TDT 19,6 Monate (2,1; 26,6) und bei Jugendlichen mit SCD 14,7 Monate (2,5; 18,7). Das Sicherheitsprofil war bei Jugendlichen und Erwachsenen im Allgemeinen gleich. Die Zeiten bis zum Engraftment waren bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere hämatologische Arzneimittel, andere hämatologische Arzneimittel, ATC-Code: B06AX05

Wirkmechanismus

Casgevy ist eine Zelltherapie, bestehend aus autologen CD34⁺-HSPC, die mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie *ex vivo* editiert wurden. Die hochspezifische Leit-RNA ermöglicht es, mittels CRISPR/Cas9 einen präzisen DNA-Doppelstrangbruch an der kritischen Transkriptionsfaktor-Bindungsstelle (GATA1) in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens zu erzielen. Durch die Editierung wird die GATA1-Bindung irreversibel unterbrochen und die BCL11A-Expression reduziert. Die reduzierte BCL11A-Expression führt zu einem Anstieg der γ -Globin-Expression und zur Bildung des Proteins fetales Hämoglobin (HbF) in den erythroiden Zellen, wodurch das fehlende Globin bei der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) und das abweichende Globin bei der Sichelzellerkrankung (SCD), die die zugrundeliegenden Krankheitsursachen sind, ersetzt werden. Bei Patienten mit TDT wird durch die Bildung von γ -Globin die Korrektur des Ungleichgewichts zwischen dem α -Globin und dem Nicht- α -Globin erwartet, wodurch die ineffektive Erythropoese und Hämolyse verringert wird, und der Gesamthämoglobinspiegel ansteigt. Bei Patienten mit schwerer SCD wird durch die Expression von HbF die Verringerung der intrazellulären HbS-Konzentration erwartet, was die Sichelbildung der roten Blutzellen verhindert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Casgevy wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) oder Sichelzellerkrankung (SCD) in zwei offenen, einarmigen Studien (Studie 111 und Studie 121) und einer Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie 131) untersucht.

Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie

Studie 111 ist eine noch laufende offene, multizentrische, einarmige Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy bei Erwachsenen und Jugendlichen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Nach Abschluss der 24-monatigen Nachbeobachtung in Studie 111 wurden die Patienten eingeladen, an Studie 131 teilzunehmen, einer noch laufenden Langzeitstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Die Patienten kamen für die Studie in Frage, wenn sie in den 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr an Erythrozytentransfusionen benötigten. Die Patienten benötigten außerdem einen Lansky- oder Karnofsky-Performance-Score von ≥ 80 %.

Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung stand. Patienten mit stark erhöhtem Eisengehalt im Herzen (d. h. Patienten mit einer kardialen T2* von weniger als 10 ms in der Magnetresonanztomographie [MRT]) oder einer fortgeschrittenen Lebererkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine MRT der Leber durchgeführt. Bei Patienten mit MRT-Ergebnissen, die einen Eisengehalt in der Leber von ≥ 15 mg/g zeigten, wurde zur weiteren Abklärung eine Leberbiopsie durchgeführt. Patienten mit einer Leberbiopsie, die eine Brückenfibrose oder Zirrhose zeigten, wurden ausgeschlossen.

Von den 59 Patienten, die in Studie 111 mit der Mobilisierung begannen, brachen 3 Patienten (5,1 %) die Behandlung vor der Casgevy-Infusion ab, alle wegen Widerrufs der Einwilligungserklärung.

Die wichtigsten demographischen Daten und Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 5 gezeigt, und zwar (1) von allen Patienten, die in Studie 111 aufgenommen wurden, und (2) von allen Patienten, die in Studie 111 eine Infusion von Casgevy erhielten.

Tabelle 5: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika in Study 111

Demographische Daten und Krankheitsmerkmale	Casgevy aufgenommene Patienten (N=59) ^{§,1}	Casgevy Patienten mit Infusion ^{†,2} (N=54)
Alter, n (%)		
Erwachsene (≥ 18 und ≤ 35 Jahre)	39 (66,1 %)	35 (64,8 %)
Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre)	20 (33,9 %)	19 (35,2 %)
Alle Altersgruppen (≥ 12 und ≤ 35 Jahre)		
Median (min., max.)	19 (12; 35)	20 (12; 35)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	28 (47,5 %)	25 (46,3 %)
Männlich	31 (52,5 %)	29 (53,7 %)
Ethnie, n (%)		
Asiatisch	25 (42,4 %)	23 (42,6 %)
Weißhäutig	19 (32,2 %)	18 (33,3 %)
Gemischtrassig	3 (5,1 %)	3 (5,6 %)
Sonstige	3 (5,1 %)	2 (3,7 %)
Nicht erfasst	9 (15,3 %)	8 (14,8 %)
Genotyp, n (%)		
β ⁰ /β ⁰ -artig [‡]	38 (64,4 %)	33 (61,1 %)
Nicht-β ⁰ /β ⁰ -artig	21 (35,6 %)	21 (38,9 %)
Annualisiertes Erythrozytentransfusionsvolumen zu Studienbeginn (ml/kg)		
Median (min., max.)	211,2 (48,3; 330,9)	205,7 (48,3; 330,9)
Annualisierte Erythrozytentransfusionsepisoden zu Studienbeginn		
Median (min., max.)	16,5 (5,0; 34,5)	16,5 (5,0; 34,5)
Intakte Milz, n (%)	43 (72,9 %)	38 (70,4 %)
Eisenkonzentration in der Leber zu Studienbeginn (mg/g)		
Median (min., max.)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)
Kardiales Eisen T2* (msec) zu Studienbeginn		
Median (min., max.)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)
Serumferritin (pmol/l) zu Studienbeginn		
Median (min., max.)	3 100,9 (584,2; 10 837,3)	3 115,5 (584,2; 10 837,3)

[§] N steht für die Gesamtzahl der aufgenommenen Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichneten.

[†] Die Zwischenanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts April 2023, mit 54 Patienten durchgeführt, die Casgevy erhalten hatten, und 2 Patienten, denen eine Casgevy-Infusion bevorstand.

[‡] Niedrige bis keine endogene Beta-Globinbildung (β⁰/β⁰, β⁰/IVS-I-110 und IVS-I-110/IVS-I-110).

Mobilisierung und Apherese

Zur Aufrechterhaltung eines Gesamt-Hb-Werts von ≥ 11 g/dl mussten die Patienten vor der Mobilisierung und Apherese Erythrozytentransfusionen erhalten und weitere Transfusionen bis zum Beginn der myeloablativen Konditionierung.

Zur Mobilisierung von Stammzellen für die Apherese wurde den Patienten in Studie 111 Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) verabreicht. Patienten mit Milz wurde eine geplante Dosis von 5 µg/kg G-CSF etwa alle 12 Stunden als intravenöse oder subkutane Injektion über 5 bis 6 Tage gegeben. Splenektomierte Patienten erhielten eine geplante Dosis von 5 µg/kg G-CSF einmal täglich für 5 bis 6 Tage. Die Dosis wurde bei splenektomierten Patienten auf alle 12 Stunden erhöht, wenn kein Anstieg der weißen Blutzellen oder der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut zu

verzeichnen war. Nach viertägiger Anwendung von G-CSF erhielten alle Patienten Plerixafor in einer geplanten Dosis von 0,24 mg/kg, die etwa 4 bis 6 Stunden vor jeder geplanten Apherese subkutan injiziert wurde. Die Apherese wurde an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, um die angestrebte Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels und für die unveränderten CD34⁺-Reservezellen zu erreichen. Die mittlere (SD) und mediane (min., max.) Anzahl der Mobilisierungs- und Apheresezyklen, die für die Herstellung von Casgevy und für die Gewinnung von CD34⁺-Reservezellen erforderlich waren, betrug 1,3 (0,7) bzw. 1 (1, 4).

Konditionierung zur Vorbehandlung

Alle Patienten erhielten vor der Behandlung mit Casgevy eine vollständige myeloablativ Konditionierung mit Busulfan. Busulfan wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös über einen zentralen Venenkatheter in einer geplanten Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden verabreicht. Die Busulfan-Plasmaspiegel wurden durch serielle Blutentnahmen gemessen und die Dosis angepasst, um die Exposition im Zielbereich zu halten. Bei einmal täglicher Anwendung betrug die angestrebte kumulative Busulfan-Exposition über vier Tage 82 mg*h/l (Bereich: 74 bis 90 mg*h/l), entsprechend einer AUC_{0-24h} von 5 000 µM*min (Bereich: 4 500 bis 5 500 µM*min). Bei einer Anwendung alle 6 Stunden betrug die angestrebte viertägige kumulative Busulfan-Exposition 74 mg*h/l (Bereich: 59 bis 89 mg*h/l), was einer AUC_{0-6h} von 1 125 µM*min (Bereich: 900 bis 1 350 µM*min) entspricht.

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan eine Prophylaxe gegen Krampfanfälle mit anderen Arzneimitteln als Phenytoin. Phenytoin wurde wegen seiner Induktion von Cytochrom P450 und der daraus resultierenden erhöhten Clearance von Busulfan nicht zur Prophylaxe von Krampfanfällen eingesetzt.

Eine Prophylaxe gegen die hepatische venookklusive Erkrankung (VOD)/das hepatische sinusoidale Obstruktionssyndrom wurde gemäß den institutionellen Richtlinien durchgeführt.

Anwendung von Casgevy

Die Patienten erhielten Casgevy in einer medianen (min., max.) Dosis von 8,0 (3,0; 19,7) × 10⁶ Zellen/kg als intravenöse Infusion. Allen Patienten wurde vor der Infusion von Casgevy ein Antihistaminikum und ein fiebersenkendes Arzneimittel gegeben.

Nach der Anwendung von Casgevy

G-CSF wurde in den ersten 21 Tagen nach der Infusion von Casgevy nicht empfohlen. Da es sich bei Casgevy um eine autologe Therapie handelt, waren nach der ersten myeloablativen Konditionierung keine immunsuppressiven Arzneimittel erforderlich.

Ergebnisse zur Wirksamkeit – Beta-Thalassämie

Mit 42 Patienten, denen Casgevy verabreicht wurde und die für die primäre Wirksamkeitsanalyse geeignet waren, wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitsset (*primary efficacy set*, PES) war definiert als alle Studienteilnehmer, die nach der Infusion von Casgevy mindestens 16 Monate lang nachbeobachtet worden waren. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 59 Patienten in die Studie aufgenommen und 54 Patienten hatten Casgevy erhalten. Die mediane (min., max.) Gesamtdauer der Nachbeobachtung betrug 22,8 Monate (2,1; 51,1) ab dem Zeitpunkt der Infusion von Casgevy.

Die Wirksamkeit von Casgevy wurde anhand der Auswertung von Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 16 Monaten bewertet. Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die 12 Monate in Folge transfusionsunabhängig waren (TI12). Dies war definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Werts von ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb der ersten 24 Monate nach der Infusion von Casgevy in Studie 111. Die Bewertung erfolgte ab 60 Tagen nach der letzten Erythrozytentransfusion als Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT.

Die Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 zusammengestellt. Tabelle 6 zeigt den primären Endpunkt für (1) alle Patienten, die in Studie 111 aufgenommen wurden, und (2) alle Patienten, die in Studie 111 eine Infusion von Casgevy erhielten. Tabelle 7 zeigt die sekundären Endpunkte von Patienten, die in Studie 111 eine Infusion von Casgevy erhielten.

Tabelle 6: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit TDT

Primärer Endpunkt	Casgevy aufgenommene Patienten * (N=45) †,1	Casgevy Patienten mit Infusion * (N=42) ‡,2
Anteil von Patienten, die TI12 erreichten § n (%) (95 %-KI)	39 (86,7 %) (73,2 %; 94,9 %)	39 (92,9 %) (80,5 %; 98,5 %)

* Die Zwischenanalyse wurden auf Basis des Datenschnitts April 2023 durchgeführt.

† N steht für die Gesamtzahl der aufgenommenen Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichneten, und schließt Patienten aus, die zum Zeitpunkt der Analyse auf eine Behandlung mit Casgevy warteten, oder Patienten, die für den primären Wirksamkeitsendpunkt noch nicht auswertbar waren.

‡ N steht für die Gesamtzahl der Patienten des primären Wirksamkeitssets (PES), einer Untergruppe des vollständigen Analysesets (*full analysis set*, FAS). Das PES war definiert als alle Patienten, die eine Infusion von Casgevy erhielten und nach der Casgevy-Infusion mindestens 16 Monate lang beobachtet wurden. Patienten, bei denen die Nachbeobachtungsdauer aufgrund von Tod oder Abbruch der Studie wegen Casgevy-bedingter unerwünschter Ereignisse kürzer als 16 Monate war oder die nach der Infusion von Casgevy länger als 12 Monate kontinuierlich Erythrozytentransfusionen erhielten, wurden ebenfalls in diese Gruppe eingeschlossen.

§ TI12 ist definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes ≥ 9 g/dl ohne Erythrozytentransfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu jedem Zeitpunkt nach der Casgevy-Infusion. Die Bewertung von TI12 erfolgt ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion als Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT.

Table 7: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit TDT

Sekundäre Endpunkte	Casgevy Patienten mit Infusion * (N=42) †
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten, die TI12 erreichten (Monate) n Median (min., max.)	39 22,3 (13,5; 48,1)
Gesamt-Hb (g/dl) in Monat 6 n Mittelwert (SD)	42 12,1 (2,0)
in Monat 24 n Mittelwert (SD)	23 12,9 (2,4)
HbF (g/dl) in Monat 6 n Mittelwert (SD)	42 10,8 (2,8)
in Monat 24 n Mittelwert (SD)	23 11,5 (2,7)

* Die Zwischenanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts April 2023 durchgeführt.

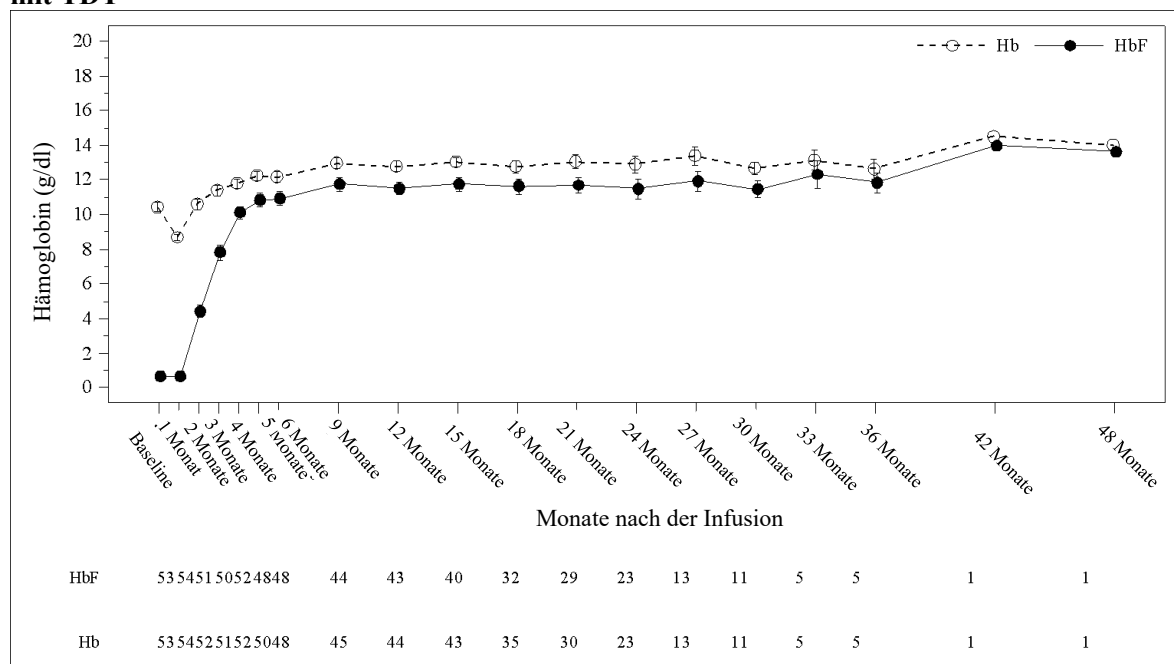
† N steht für die Gesamtzahl der Patienten des primären Wirksamkeitssets (PES), einer Untergruppe des vollständigen Analysesets (FAS). Das PES war definiert als alle Patienten, die eine Infusion von Casgevy erhielten und nach der Casgevy-Infusion mindestens 16 Monate lang beobachtet wurden. Studienteilnehmer, bei denen die Nachbeobachtungsdauer aufgrund von Tod oder Abbruch der Studie wegen Casgevy-bedingter unerwünschter Ereignisse kürzer als 16 Monate war oder die nach der Infusion von Casgevy länger als 12 Monate kontinuierlich Erythrozytentransfusionen erhielten, wurden ebenfalls in diese Gruppe eingeschlossen.

SD: Standardabweichung.

Alle Patienten, die TI12 erreichten, blieben transfusionsunabhängig, mit einer medianen (min., max.) Dauer der Transfusionsunabhängigkeit von 22,3 Monaten (13,5; 48,1) und normalen gewichteten durchschnittlichen Gesamt-Hb-Werten (Mittelwert [SD] 13,2 [1,4] g/dl). Die mediane Zeit (min., max.) bis zur letzten Erythrozytentransfusion bei Patienten, die TI12 erreichten, betrug 28 Tage (11, 91) nach der Infusion von Casgevy. Drei Patienten erreichten TI12 nicht. Bei diesen Patienten kam es im Zeitverlauf zu einer Abnahme der Häufigkeit von Erythrozytentransfusionen und sie erhielten zwischen 12,2 und 21,6 Monaten nach der Casgevy-Infusion keine Transfusionen mehr. Dies entspricht einer insgesamt langsameren Erholung der Hämatopoese.

Abbildung 1 zeigt die Gesamt-Hb- (g/dl) und HbF-Werte (g/dl) im Zeitverlauf für alle Patienten, die Casgevy zur Behandlung von Beta-Thalassämie erhielten.

Abbildung 1: Mittlere Gesamt-Hb- (g/dl) und HbF-Werte (g/dl) im Zeitverlauf von Patienten mit TDT



Die Mittelwerte sind in der Linie dargestellt, und die +Standardfehler (*standard error*, SE)-Werte und -SE-Werte der Mittelwerte sind in jedem Besuch dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten bei den entsprechenden Besuchen ist unter der Abbildung angegeben.

Bereits im 3. Monat nach der Infusion von Casgevy wurde ein Anstieg der mittleren (SD) Gesamt-Hb- und HbF-Werte beobachtet, und diese Werte stiegen bis zum 6. Monat auf 12,2 (2,0) g/dl bzw. 10,9 (2,7) g/dl weiter an. Nach dem 6. Monat blieben die Gesamt-Hb- und HbF-Werte konstant, wobei HbF ≥ 88 % des Gesamt-Hb-Werts ausmachte.

Alle Patienten, die in Studie 111 ($n = 39$) TI12 erreichten, hatten normale (28/39 Patienten, 71,8 %) oder nahezu normal (11/39 Patienten, 28,2 %) gewichtete durchschnittliche Gesamt-Hb-Werte. Die Patienten mit nahezu normal gewichteten durchschnittlichen Gesamt-Hb-Werten umfassten 6 Männer und 5 Frauen mit gewichteten durchschnittlichen Gesamt-Hb-Werten zwischen $< 0,1$ und $0,7$ g/dl bzw. zwischen $< 0,4$ und $1,4$ g/dl der alters- und geschlechtsabhängigen WHO-Referenzschwelle.

Subgruppenanalysen, in denen die Auswirkungen auf transfusionsbezogene Endpunkte und hämatologische Parameter in den Subgruppen Alter, Geschlecht, Ethnie oder Genotyp untersucht wurden, ergaben keine Unterschiede aufgrund dieser Faktoren.

Sichelzellkrankheit

Studie 121 ist eine noch laufende, offene, multizentrische, einarmige Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy bei Erwachsenen und Jugendlichen mit schwerer

Sichelzellkrankheit. Nach Abschluss der 24-monatigen Nachbeobachtung in Studie 121 wurden die Patienten eingeladen, an Studie 131 teilzunehmen, einer noch laufenden Langzeitstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit.

Die Patienten kamen für die Studie in Frage, wenn sie in den letzten 2 Jahren vor dem Screening mindestens 2 schwere vasookklusive Krisen (VOC) pro Jahr erlitten hatten, die definiert waren als:

- akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Anwendung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAR]) oder Erythrozytentransfusionen erfordert,
- akutes Thoraxsyndrom.
- Priapismus mit einer Dauer von > 2 Stunden, der einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erfordert,
- Sequestrierung der Milz.

Patienten mit den Genotypen Hb^{S/S}, Hb^{S/β⁰} und Hb^{S/β⁺} kamen für die Aufnahme in Frage. Die Patienten benötigten außerdem einen Lansky- oder Karnofsky-Leistungsscore von ≥ 80 %.

Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn für sie ein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung stand. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine fortgeschrittene Lebererkrankung, eine unbehandelte Moyamoya-Krankheit in der Vorgeschichte hatten oder eine Moyamoya-Krankheit vorlag, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Blutungsrisiko für den Patienten darstellte. Patienten im Alter von 12 bis 16 Jahren mussten eine transkraniale Doppler-Untersuchung (TCD) mit unauffälligem Befund vorweisen, und Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren wurden ausgeschlossen, wenn sie in der Vergangenheit eine TCD in der mittleren Hirnarterie und der inneren Carotisarterie hatten.

Von den 58 Patienten, die in Studie 121 mit der Mobilisierung begannen, brachen 11 Patienten (19,0 %) die Behandlung nach Beginn der Mobilisierung und Apherese und vor der Verabreichung von Casgevy ab. Sechs Patienten (10,3 %) erreichten nicht die Mindestdosis. Fünf Patienten (8,6 %) brachen die Studie ab wegen mangelnder Compliance, Widerruf der Einwilligungserklärung oder weil sie die Eignungskriterien nicht mehr erfüllten.

Die wichtigsten demographischen Daten und Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 8 unten gezeigt, und zwar für (1) alle Patienten, die in Studie 121 aufgenommen wurden, und (2) alle Patienten, die in Studie 121 eine Infusion von Casgevy erhielten.

Tabelle 8: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika in Studie 121

Demographische Daten und Krankheitsmerkmale	Casgevy aufgenommene Patienten (N=63) *	Casgevy Patienten mit Infusion (N=43) †
Alter (Jahre), n (%)		
Erwachsene (≥ 18 und ≤ 35 Jahre)	50 (79,4 %)	31 (72,1 %)
Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre)	13 (20,6 %)	12 (27,9 %)
Alle Altersgruppen (≥ 12 und ≤ 35 Jahre)		
Median (min., max.)	21,0 (12, 35)	20 (12, 34)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	36 (57,1 %)	24 (55,8 %)
Weiblich	27 (42,9 %)	19 (44,2 %)

Demographische Daten und Krankheitsmerkmale	Casgevy aufgenommene Patienten (N=63) *	Casgevy Patienten mit Infusion (N=43) †
Ethnie, n (%)		
Dunkelhäutig oder afroamerikanisch	55 (87,3 %)	37 (86,0 %)
Weißhäutig	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Sonstige	4 (6,3 %)	3 (7,0 %)
Genotyp, n (%)		
β^S/β^S	58 (92,1 %)	39 (90,7 %)
β^S/β^0	3 (4,8 %)	3 (7,0 %)
β^S/β^+	2 (3,2 %)	1 (2,3 %)
Annualisierte Rate von schweren VOC in den 2 Jahren vor Studieneintritt (Ereignisse/Jahr)		
Median (min., max.)	3,5 (2,0; 19,0)	3,5 (2,0; 18,5)
Annualisierte Rate der Hospitalisierungen wegen schwerer VOC in den 2 Jahren vor Studieneintritt (Ereignisse/Jahr)		
Median (min., max.)	2,5 (0,0; 11,0)	2,5 (0,5; 9,5)
Annualisierte Dauer der Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC in den 2 Jahren vor Studieneintritt (Ereignisse/Jahr)		
Median (min., max.)	15,5 (0,0; 136,5)	13,5 (2,0; 136,5)
Annualisierte Einheiten von Erythrozytentransfusionen wegen SCD-bedingter Indikationen in den 2 Jahren vor Studieneintritt (Ereignisse/Jahr)		
Median (min., max.)	5,0 (0,0; 86,1)	5,0 (0,0; 86,1)

* N steht für die Gesamtzahl der aufgenommenen Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichneten.

† Die Zwischenanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts April 2023 mit 43 Patienten durchgeführt, die Casgevy erhalten hatten, und 4 Patienten, denen eine Casgevy-Infusion bevorstand.

‡ Von Patienten mit anderen Genotypen liegen keine Daten vor.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten erhielten mindestens 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung einen Erythrozytenuaustausch oder einfache Transfusionen und bis zum Beginn der myeloablativen Konditionierung weiterhin Transfusionen oder Erythrozytenuaustausche. Die HbS-Werte wurden auf < 30 % des Gesamt-Hb-Werts eingestellt, während ein Gesamt-Hb-Wert von ≤ 11 g/dl aufrechterhalten wurde.

Zur Mobilisierung von Stammzellen für die Apherese wurde den Patienten in Studie 121 Plerixafor in einer geplanten Dosis von 0,24 mg/kg als subkutane Injektion etwa 2 bis 3 Stunden vor jeder geplanten Apherese gegeben. Die Patienten unterzogen sich an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen einer Apherese, um die angestrebte Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels und für die unveränderten CD34⁺-Reservezellen zu erreichen. Der Median (min., max.) und der Mittelwert (SD) der Mobilisierungs- und Apheresezyklen, die für die Herstellung von Casgevy und für die Gewinnung von CD34⁺-Reservezellen erforderlich waren, betragen 2 (1, 6) bzw. 2,21 (1,30).

Konditionierung zur Vorbehandlung

Alle Patienten erhielten vor der Behandlung mit Casgevy eine vollständige myeloablativ Konditionierung mit Busulfan. Busulfan wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös über einen zentralen Venenkatheter in einer geplanten Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden verabreicht. Die Busulfan-Plasmaspiegel wurden durch serielle Blutentnahmen gemessen und die Dosis angepasst, um die Exposition im Zielbereich zu halten. Bei einmal täglicher Anwendung betrug die angestrebte kumulative Busulfan-Exposition über vier Tage 82 mg*h/l (Bereich: 74 bis 90 mg*h/l), entsprechend einer AUC_{0-24h} von 5 000 μ M*min (Bereich: 4 500 bis 5 500 μ M*min). Bei einer Anwendung alle 6 Stunden betrug die angestrebte viertägige kumulative Busulfan-Exposition 74 mg*h/l (Bereich: 59 bis 89 mg*h/l), was einer AUC_{0-6h} von 1 125 μ M*min (Bereich: 900 bis 1 350 μ M*min) entspricht.

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan eine Prophylaxe gegen Krampfanfälle mit anderen Arzneimitteln als Phenytoin. Phenytoin wurde wegen seiner Induktion von Cytochrom P450 und der daraus resultierenden erhöhten Clearance von Busulfan nicht zur Prophylaxe von Krampfanfällen eingesetzt.

Eine Prophylaxe gegen die hepatische venookklusive Erkrankung (VOD)/das hepatische sinusoidale Obstruktionssyndrom wurde gemäß den regionalen und institutionellen Richtlinien durchgeführt.

Anwendung von Casgevy

Die Patienten erhielten Casgevy in einer medianen (min., max.) Dosis von $4,0 (2,9 - 14,4) \times 10^6$ Zellen/kg als intravenöse Infusion. Allen Patienten wurde vor der Infusion von Casgevy ein Antihistaminikum und ein fiebersenkendes Arzneimittel gegeben.

Nach der Anwendung von Casgevy

G-CSF wurde in den ersten 21 Tagen nach der Infusion von Casgevy nicht empfohlen. Da es sich bei Casgevy um eine autologe Therapie handelt, waren nach der ersten myeloablativen Konditionierung keine immunsuppressiven Arzneimittel erforderlich.

Ergebnisse zur Wirksamkeit – Sichelzellerkrankheit

Mit 29 Patienten, denen Casgevy verabreicht wurde und die für die primäre Wirksamkeitsanalyse geeignet waren, wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt. Das primäre Wirksamkeitsset (PES) war definiert als alle Patienten, die nach der Infusion von Casgevy mindestens 16 Monate lang beobachtet worden waren. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 63 Patienten aufgenommen worden und 43 Patienten hatten Casgevy erhalten. Die mediane (min, max) Gesamtdauer der Nachbeobachtung betrug 17,5 Monate (1,2; 46,2) ab dem Zeitpunkt der Infusion von Casgevy.

Die Wirksamkeit von Casgevy wurde anhand der Auswertung von Patienten mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 16 Monaten bewertet. Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten, die in den ersten 24 Monaten nach der Infusion von Casgevy in Studie 121 mindestens 12 Monate in Folge keine schweren VOC erlitten (VF12, primärer Wirksamkeitsendpunkt). Für diesen Endpunkt war eine schwere VOC definiert als entweder (a) ein akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAR]) oder Erythrozytentransfusionen erforderte, (b) ein akutes Thoraxsyndrom, (c) Priapismus, der mehr als 2 Stunden andauerte und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erforderte, oder (d) eine Milzsequestration. Der Anteil von Patienten, die in mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten keinen Krankenhausaufenthalt wegen schwerer VOC benötigten (HF12, wichtiger sekundärer Endpunkt), wurde ebenfalls bewertet. Die Bewertung von VF12 und HF12 begann 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion als Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD.

Die Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 zusammengestellt. Tabelle 9 zeigt den primären Endpunkt für (1) alle Patienten, die in Studie 121 aufgenommen wurden, und (2) alle Patienten, die in Studie 121 eine Infusion von Casgevy erhielten. Tabelle 10 zeigt die sekundären Endpunkte von allen Patienten, die in Studie 121 eine Infusion von Casgevy erhielten.

Tabelle 9: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit SCD

Primärer Endpunkt	Casgevy aufgenommene Patienten * (N=46) †	Casgevy Patienten mit Infusion * (N=29) ‡
Anteil von Patienten, die HF12 erreichen (%)§ n (%) (95 %-KI)	28 (60,9 %) (45,4 %; 74,9 %)	28 (96,6 %) (82,2 %; 99,9 %)

* Die Zwischenanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts April 2023 durchgeführt.

† N steht für die Gesamtzahl der aufgenommenen Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichneten, und schließt Patienten aus, die zum Zeitpunkt der Analyse auf eine Behandlung mit Casgevy warteten, oder Patienten, die zwar behandelt wurden, aber für den primären Wirksamkeitsendpunkt noch nicht auswertbar waren.

‡ N steht für die Gesamtzahl der Patienten des primären Wirksamkeitssets (PES), einer Untergruppe des vollständigen Analysesets (FAS). Das PES war definiert als alle Patienten, die eine Infusion von Casgevy erhielten und nach der Casgevy-Infusion mindestens 16 Monate lang beobachtet wurden. Patienten, bei denen die Nachbeobachtungsdauer aufgrund von Tod oder Abbruch der Studie wegen Casgevy-bedingter unerwünschter Ereignisse kürzer als 16 Monate war oder die nach der Infusion von Casgevy länger als 12 Monate kontinuierlich Erythrozytentransfusionen erhielten, wurden ebenfalls in diese Gruppe eingeschlossen.

§ HF12 ist definiert als keine schweren VOC während mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten nach der Casgevy-Infusion. Die Bewertung von HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion als Unterstützung nach einer Transplantation oder zur Behandlung von SCD.

Tabelle 10: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit SCD

Sekundäre Endpunkt	Casgevy Patienten mit Infusion * (N=29) †
Anteil von Patienten ohne Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12) (%) ‡ n (%) (95 %-KI)	29 (100 %) (88,1 %; 100,0 %)
Dauer des Zeitraums ohne schwere VOC bei Patienten, die VF12 erreichten (Monate) n Median (min., max.)	28 20,5 (13,5; 43,6)
Anteil von Patienten mit einem HbF-Wert ≥ 20 % zum Zeitpunkt der Analyse, der mindestens 3, 6 und 12 Monate lang erhalten blieb (%) n % (95 %-KI)	29 100 % (88,1 %; 100,0 %)
Gesamt-Hb (g/dl) in Monat 6 n Mittelwert (SD) in Monat 24 n Mittelwert (SD)	27 12,7 (1,7) 15 13,1 (1,9)
Anteil von Gesamt-Hb enthalten in HbF (%) in Monat 6 n Mittelwert (SD) in Monat 24 n Mittelwert (SD)	27 43,1 (6,0) 15 42,2 (5,5)

* Die Zwischenanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts April 2023 durchgeführt.

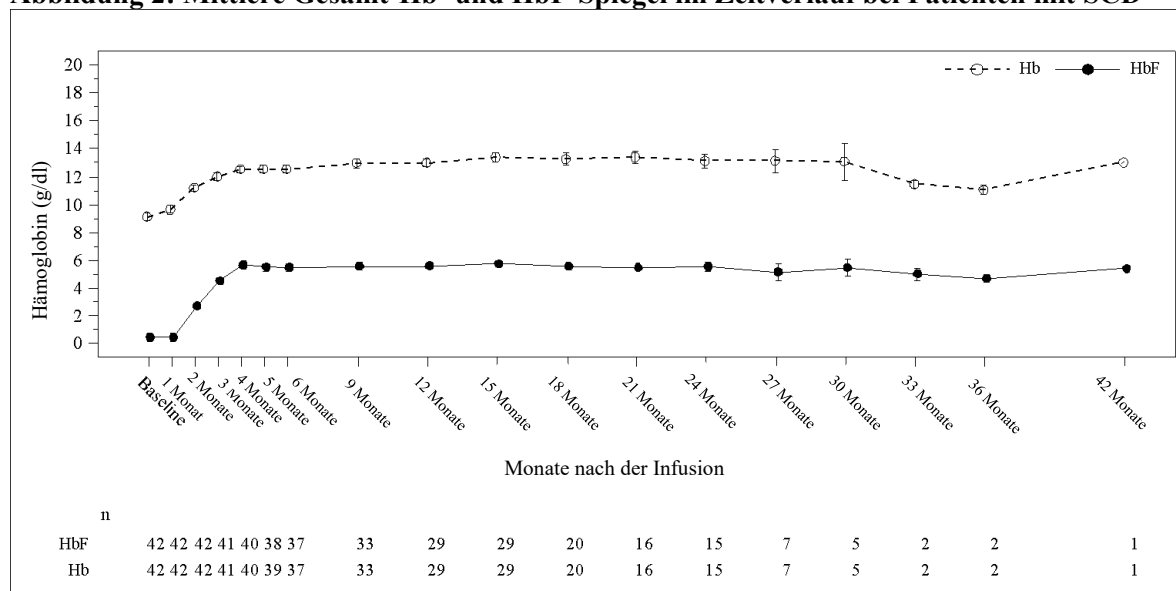
† N steht für die Gesamtzahl von Patienten des primären Wirksamkeitssets (PES), einer Untergruppe des vollständigen Analysesets (FAS). Das PES war definiert als alle Patienten, die eine Infusion von Casgevy erhielten und nach der Casgevy-Infusion mindestens 16 Monate lang beobachtet wurden. Studienteilnehmer, bei denen die Nachbeobachtungsdauer aufgrund von Tod oder Abbruch der Studie wegen Casgevy-bedingter unerwünschter Ereignisse kürzer als 16 Monate war oder die

nach der Infusion von Casgevy länger als 12 Monate kontinuierlich Erythrozytentransfusionen erhielten, wurden ebenfalls in diese Gruppe eingeschlossen.

§ HF12 ist definiert als keine schweren VOC-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte während mindestens 12 Monaten nach der Casgevy-Infusion. Die Bewertung von HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion als Unterstützung nach einer Transplantation oder zur Behandlung von SCD.

Abbildung 2 zeigt die Gesamt-Hb- (g/dl) und HbF-Werte (g/dl) im Zeitverlauf für alle Patienten, die Casgevy zur Behandlung der Sichelzellerkrankung erhielten.

Abbildung 2: Mittlere Gesamt-Hb- und HbF-Spiegel im Zeitverlauf bei Patienten mit SCD



Die Mittelwerte sind in der Linie dargestellt, und die +SE-Werte und -SE-Werte der Mittelwerte sind als Balken bei jedem Besuch dargestellt. Die Anzahl von Patienten mit verfügbaren Werten bei den entsprechenden Besuchen ist unter der Abbildung angegeben.

Bereits im 3. Monat nach der Infusion von Casgevy wurde ein Anstieg des mittleren (SD) Gesamt-Hb-Spiegels beobachtet, der bis zum 6. Monat weiter auf 12,5 (1,8) g/dl anstieg und danach erhalten blieb.

Der mittlere (SD) Anteil des Hb, der in HbF enthalten war, betrug 43,2 % (7,6 %) im 6. Monat und blieb danach erhalten.

In Übereinstimmung mit dem Anstieg der HbF-Werte lag der mittlere (SD) Anteil der zirkulierenden Erythrozyten, die HbF (F-Zellen) exprimieren, bei allen behandelten Patienten im 3. Monat bei 70,4 % (14,0 %) und stieg im Laufe der Zeit bis auf 93,9 % (12,6 %) im 6. Monat an, wobei die Werte danach stabil blieben, was auf eine anhaltende panzelluläre Expression von HbF hinweist.

Subgruppenanalysen, in denen die Auswirkungen auf VOC-bezogene Endpunkte und hämatologische Parameter in den Subgruppen Alter, Geschlecht, Ethnie oder Genotyp untersucht wurden, ergaben keine Unterschiede aufgrund dieser Faktoren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Casgevy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Casgevy ist ein autologes Zelltherapeutikum, das aus CD34⁺-Zellen besteht, die *ex vivo* mittels CRISPR/Cas9 editiert wurden. Casgevy ist so beschaffen, dass herkömmliche Studien zur Pharmakokinetik, Resorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination nicht anwendbar sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Casgevy ist ein Produkt aus CD34⁺-Zellen, das mit der CRISPR/Cas9-Technologie editiert wurde. Daher wurden keine konventionellen Studien zur Mutagenität, Karzinogenität, Fertilität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt.

Die toxikologischen Eigenschaften wurden an subletal bestrahlten, immungeschwächten NSG-Mäusen untersucht, die mit einer Dosis von $3,33 \times 10^7$ editierten CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Es gab keine Hinweise auf Zielorgan-Toxizität oder Tumorigenität in der 20-wöchigen Studie.

In-vitro-Studien mit Exagamglogene autotemcel, das von gesunden Spendern und Patienten hergestellt wurde, ergaben keine Hinweise auf ein Off-Target-Editing.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

CryoStor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid und Dextran 40)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre bei ≤ -135 °C.

Nach dem Auftauen

20 Minuten bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Casgevy ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei ≤ -135 °C zu lagern und zu transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen.

Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Casgevy wird in kryokonservierten Durchstechflaschen aus zyklischem Olefin-Copolymer geliefert. Jede Durchstechflasche enthält 1,5 ml bis 20 ml Casgevy.

Die Durchstechflaschen sind in einem Pappkarton verpackt. Ein Karton kann bis zu 9 Durchstechflaschen enthalten. Der endgültige Umkarton enthält eine unterschiedliche Anzahl von Durchstechflaschen entsprechend der erforderlichen patientenspezifischen Dosis.

Casgevy wird in einem Kryotransportbehälter vom Ort der Herstellung zum Lager der Behandlungseinrichtung transportiert. Ein Kryotransportbehälter kann mehrere Kartons enthalten, die wiederum mehrere Durchstechflasche enthalten können, die alle für einen einzigen Patienten bestimmt sind.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Es dürfen dem Arzneimittel keine Proben entnommen werden, das Arzneimittel darf nicht verändert oder bestrahlt werden. Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Casgevy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Empfang und Lagerung von Casgevy

- Casgevy wird in gefrorenem Zustand in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff in das Behandlungszentrum transportiert.
- Die Angaben zum Patienten auf dem/den Produktetikett(en) und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) müssen bestätigt werden.
- Bis zum Auftauen und zur Anwendung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -135\text{ °C}$ lagern.

Vorbereitungen vor der Anwendung

Vorbereitung der Infusion

- Der Zeitpunkt des Auftauens von Casgevy ist mit der Infusion zu koordinieren. Die Infusionszeit wird im Voraus bestätigt, um den Zeitpunkt des Beginns des Auftauens so anzupassen, dass Casgevy zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist. Casgevy muss innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen der Durchstechflasche verabreicht werden. Den Inhalt jeweils einer Durchstechflasche auftauen und infundieren.
- Vor dem Auftauen bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den Patientenangaben auf der/den Casgevy-Durchstechflasche(n) übereinstimmt. Nehmen Sie die Durchstechflaschen mit Casgevy nicht aus der Kryokonservierung, wenn die patientenspezifischen Angaben auf dem Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Eine Dosis Casgevy kann in einer oder mehreren kryokonservierten patientenspezifischen Durchstechflaschen enthalten sein. Die Vollständigkeit der Durchstechflaschen ist zu kontrollieren und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts (LIS) ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum jeder Durchstechflasche noch gültig ist.
- Die Durchstechflasche(n) ist/sind vor dem Auftauen auf Brüche oder Risse zu überprüfen. Wenn eine Durchstechflasche beschädigt ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden.
- Das zum Auftauen und Entnehmen des Arzneimittels aus der/den Durchstechflasche(n) benötigte Material zusammenstellen. Mit Ausnahme des Wasserbads handelt es sich dabei um Einwegartikel. Es ist ausreichend Material für jede zu verabreichende Durchstechflasche bereitzustellen:
 - Wasserbad
 - Alkoholtupfer
 - Flaschenadapter (für die nadellose Extraktion)

- 18 Mikron-Edelstahlfilter
- 30 ml-Luer-Lock-Spritze
- Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) (für jede Durchstechflasche sind 5 bis 10 ml erforderlich)
- 10 ml-Luer-Lock-Spritze für die Spülung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %)

Auftauen der Durchstechflaschen mit Casgevy

- Wenn die Dosis aus mehreren Durchstechflaschen besteht, ist jeweils eine Durchstechflasche aufzutauen und zu verabreichen. Während eine Durchstechflasche aufgetaut wird, müssen die übrigen Durchstechflaschen bei ≤ -135 °C kryokonserviert bleiben.
- Tauen Sie jede Durchstechflasche bei 37 °C in einem Wasserbad auf. Es ist sicherzustellen, dass die Temperatur des Wasserbads 40 °C nicht überschreitet.
- Halten Sie jede Durchstechflasche am Hals fest und schütteln Sie sie zum Auftauen vorsichtig im und gegen den Uhrzeigersinn. Dies kann zwischen 10 und 15 Minuten dauern.
- Lassen Sie die Durchstechflasche während des Auftauens nicht unbeaufsichtigt.
- Das Auftauen ist abgeschlossen, wenn keine Eiskristalle mehr in der Durchstechflasche sichtbar sind.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche nach dem Auftauen sofort aus dem Wasserbad.
- Das aufgetaute Arzneimittel sollte eine durchscheinende Zeldispersion sein, die keine Fremdpartikel enthält.
- Infundieren Sie das Arzneimittel innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen.
- Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Anwendung von Casgevy

Casgevy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf der/den Casgevy-Durchstechflasche(n) übereinstimmen. Infundieren Sie Casgevy nicht, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Die Dosis für einen Patienten kann aus mehreren Durchstechflaschen bestehen. Alle Durchstechflaschen müssen verabreicht werden. Das gesamte Volumen jeder bereitgestellten Durchstechflasche muss infundiert werden. Wenn mehr als eine Durchstechflasche bereitgestellt wird, muss jede Durchstechflasche vollständig verabreicht werden, bevor die nächste Durchstechflasche aufgetaut und infundiert wird.

Befestigen des Adapters und Filters an der Durchstechflasche

- Entfernen Sie die Klapplasche des Verschlusses der Durchstechflasche; reinigen Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer.
- Entfernen Sie die Kappe des Adapterstifts.
- Drücken Sie den Adapter mit Daumen und Zeigefinger beider Hände mit gleichmäßigem Druck in das Septum der Durchstechflasche, bis Sie ein einzelnes Knacken hören.
- Ziehen Sie den Adapter nach oben, bis Sie spüren, dass er einrastet.
- Befestigen Sie den Filter am Adapter der Durchstechflasche.

Entnahme von Casgevy aus der Durchstechflasche

- Stecken Sie eine leere 30-mL-Spritze auf den Filter.
- Ziehen Sie das gesamte Volumen der Durchstechflasche auf.
- Entfernen Sie die mit dem Arzneimittel gefüllte Spritze vom Filter und legen Sie sie beiseite.
- Ziehen Sie 5 – 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die leere 10 ml-Spritze auf.
- Stecken Sie die mit Natriumchloridlösung gefüllte Spritze auf den Filter.

- Spritzen Sie die Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Casgevy und entfernen Sie die leere Spritze vom Filter. Entsorgen Sie die leere Spritze.
- Stecken Sie die mit dem Arzneimittel gefüllte Spritze auf den Filter.
- Ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Arzneimittelspritze auf und entfernen Sie dann die Spritze vom Filter.
- Das optionale Etikett mit den Produkt-/Patientenangaben kann vom Chargeninformationsblatt (LIS) abgezogen und auf die Spritze aufgeklebt werden.

Verabreichung von Casgevy durch einen zentralen Venenkatheter

- Casgevy muss innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen verabreicht werden.
- Bestätigen und überprüfen Sie die Identität des Patienten am Krankenbett mit zwei Personen vor der Infusion jeder Durchstechflasche.
- Casgevy wird als intravenöser Bolus (intravenöse Druckinjektion) verabreicht.
- Die innerhalb einer Stunde verabreichte Gesamtmenge von Casgevy darf 2,6 ml/kg nicht überschreiten.
- Bei der Infusion von Casgevy darf kein Inline-Filter verwendet werden.
- Nach der Verabreichung jeder Durchstechflasche Casgevy die Hauptleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen.

Wiederholen Sie die oben genannten Schritte für jede verbleibende Durchstechflasche.

Nach der Verabreichung von Casgevy

- Überwachen Sie die Vitalparameter alle 30 Minuten ab der Infusion der ersten Durchstechflasche von Casgevy bis 2 Stunden nach der Infusion der letzten Durchstechflasche von Casgevy.
- Nach der Infusion von Casgevy sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach einer HSZ-Transplantation zu befolgen.
- Blutprodukte, die in den ersten 3 Monaten nach der Infusion von Casgevy benötigt werden, müssen bestrahlt werden.
- Die Patienten dürfen zukünftig keinesfalls Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Casgevy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Casgevy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1787/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss vor der Anwendung von Casgevy (Exagamglogene autotemcel) in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Casgevy in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie Casgevy verschreiben, anwenden oder die Anwendung von Casgevy überwachen, sowie Patienten und Betreuer Zugang zu den folgenden zwei Schulungsmaterialpaketen haben bzw. diese erhalten, in denen die wichtigsten identifizierten und potenziellen Risiken von Casgevy beschrieben sind. Dieses Schulungsmaterial wird in die jeweilige Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass Ärzte und Patienten die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Minimierung verstehen:

- **Das Schulungsmaterial für Ärzte umfasst Folgendes**

- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen;
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation);
- Leitfaden für Patienten und Betreuer;
- Patientenpass.

- **Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst Folgendes**

- Leitfaden für Patienten und Betreuer;
- Patientenpass;
- Gebrauchsinformation.

- **Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen soll folgende Hauptelemente enthalten:**

- Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll Patienten, die mit Casgevy behandelt werden, über das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und die wichtigen potenziellen Risiken eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments sowie einer mit der Genom-Editierung verbundenen Onkogenese informieren, und wie diese Risiken auf ein Minimum begrenzt werden können.

Wenn Casgevy als Behandlungsoption vorgestellt wird und bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, soll der Arzt/das medizinische Fachpersonal über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Casgevy aufklären und auf Folgendes hinweisen:

- Verzögertes Thrombozyten-Engraftment
 - Die Thrombozytenzahlen sind entsprechend den Standardrichtlinien und nach ärztlichem Ermessen zu überwachen und zu behandeln. Die Bestimmung des Blutbildes und andere geeignete Untersuchungen sollen sofort in Betracht gezogen werden, sobald klinische Symptome auftreten, die auf eine Blutung hindeuten.
 - Die Patienten müssen auf das Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments hingewiesen werden, und auf die zu beachtenden Symptome und Anzeichen, die auf eine Blutung hindeuten könnten, und darauf, dass sie

ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen, wenn bei ihnen Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Blutung schließen lassen.

- Versagen des Neutrophilen-Engraftments
 - Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) und Infektionen überwacht werden und sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. Im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments müssen den Patienten unveränderte CD34⁺-Reservezellen infundiert werden.
 - Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie im Falle des Versagens des Neutrophilen-Engraftments nach der Behandlung mit Casgevy eine Infusion mit CD34⁺-Reservezellen benötigen und keinen Nutzen von der Behandlung mit Casgevy haben werden, aber trotzdem den möglichen Langzeitrisiken ausgesetzt sein werden.
- Onkogenese durch Genom-Editierung
 - Eine durch die Genom-Editierung bedingte Onkogenese stellt ein theoretisches Risiko dar. Nach der Behandlung mit Casgevy müssen die Patienten jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich der Erstellung eines vollständigen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien sowie nach ärztlichem Ermessen unterzogen werden. Wenn Blut- und Knochenmarkproben für die Diagnose einer hämatologischen Malignität entnommen werden, sollten die Ärzte zusätzliche Proben für die Analyse durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnehmen, damit im Falle einer Bestätigung der Malignität untersucht werden kann, ob ein Zusammenhang zwischen der Malignität und der Behandlung mit Casgevy besteht.
 - Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass das theoretische Risiko einer durch Genom-Editierung bedingten Onkogenese besteht und sie bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Myelodysplasie, Leukämie und eines Lymphoms einen Arzt aufsuchen müssen.
- Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll den Patienten/Betreuern den Patientenpass und den Leitfaden für Patienten/Betreuer aushändigen.
- Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen vor. Daher ist die Teilnahme an der Register-basierten Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bei Patienten, die Casgevy zur Behandlung von TDT oder SCD erhalten haben, dringend zu empfehlen. Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll die Patienten darauf aufmerksam machen, dass die Teilnahme an der 15-jährigen Register-basierten Studie zu den Langzeitwirkungen wichtig ist, und ihnen mitteilen, wo weitere Informationen erhältlich sind.
- **Der Patientenpass** soll folgende Hauptelemente enthalten:
 - Dieser Patientenpass soll Ärzte/medizinisches Fachpersonal darüber informieren, dass der Patient eine Casgevy-Infusion erhalten hat.
 - Der Patient soll den Patientenpass bei jedem Arzttermin dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen.
 - Der Patient muss Blutuntersuchungen gemäß den Anweisungen seines Arztes wahrnehmen.
 - Der Patient muss bei Anzeichen für niedrige Thrombozyten- oder Leukozytenwerte einen Arzt aufsuchen: starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, länger anhaltende oder ohne Verletzung auftretende Blutungen (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder im Erbrochenen oder Aushusten von Blut), Fieber, Schüttelfrost oder Infektionen.

- Blutkrebserkrankungen sind ein theoretisches Risiko. Der Patient muss bei Anzeichen wie Ermüdung, unerklärlichem Fieber, Nachtschweiß, unerklärlichem Gewichtsverlust, häufigen Infektionen, Kurzatmigkeit oder Lymphknotenschwellung einen Arzt aufsuchen.

- **Der Leitfaden für Patienten/Betreuer** soll folgende Hauptelemente enthalten:

Der Leitfaden klärt darüber auf, wie wichtig es ist, Risiken und Nutzen der Casgevy-Behandlung richtig zu verstehen und dass nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen vorliegen.

Deshalb wird der Arzt vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen, mit dem Patienten/Betreuer über Folgendes sprechen:

- Wie das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und das wichtige potenzielle Risiko eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments erkannt und auf ein Minimum begrenzt werden kann. Dies umfasst u. a. die Notwendigkeit zur Überwachung der Thrombozyten und Neutrophilen durch regelmäßige Blutuntersuchungen bis zur Erholung auf ein sicheres Niveau.
- Die Aufklärung über das theoretische Risiko einer durch die Genom-Editierung bedingten Onkogenese und die Notwendigkeit jährlicher Kontrolluntersuchungen.
- Die Erklärung, dass im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments nach der Behandlung mit Casgevy unveränderte Reservezellen infundiert werden müssen und der Patient keinen Nutzen von Casgevy haben wird, aber trotzdem den möglichen Langzeitrisiken ausgesetzt sein wird.
- Den Hinweis, dass bei Anzeichen für niedrige Thrombozytenwerte ein Arzt aufgesucht werden muss: starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, länger anhaltende oder ohne Verletzung auftretende Blutungen (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder im Erbrochenen oder Aushusten von Blut).
- Den Hinweis, dass bei Anzeichen für niedrige Leukozytenwerte ein Arzt aufgesucht werden muss: Fieber, Schüttelfrost oder Infektionen.
- Da Blutkrebserkrankungen ein theoretisches Risiko darstellen, ist der Patient anzuweisen, bei Anzeichen für Blutkrebs, wie z. B. Ermüdung, unerklärliches Fieber, Nachtschweiß, unerklärlicher Gewichtsverlust, häufige Infektionen, Kurzatmigkeit oder Lymphknotenschwellungen, einen Arzt aufzusuchen.
- Der Patient erhält einen Patientenpass, den er bei Arztterminen jedem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen muss.
- Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen von Casgevy vorliegen und dass es deshalb wichtig ist, an der Register-basierten Studie zur Langzeitnachbeobachtung über 15 Jahre teilzunehmen.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellerkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	31. Dezember 2043

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse von Studie 111 vorlegen, einer Phase 1/2/3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalbehandlung mit Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie.	31. August 2026
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse von Studie 121 vorlegen, einer Phase 1/2/3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalbehandlung mit Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit schwerer SCD.	31. August 2026
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse von Studie 151 vorlegen, einer Phase 3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalbehandlung mit Exagamglogene autotemcel bei pädiatrischen Patienten mit schwerer SCD im Alter zwischen 2 und 11 Jahren.	31. Dezember 2027
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zwischenergebnisse von Studie 161 vorlegen, einer Phase 3b-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Einmalbehandlung mit Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit TDT oder schwerer SCD.	31. Dezember 2027
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Endergebnisse von Studie 171 vorlegen, einer Phase 3-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalbehandlung mit Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit schwerer SCD vom β^S/β^C -Genotyp.	30. Juni 2032
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und die Zwischenergebnisse vorlegen.	Zwischenbericht: 31. Dezember 2027 Fortschrittsberichte: mit jährlicher Verlängerung

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Zwischenergebnisse von Studie 131 vorlegen, einer offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exagamglogene autotemcel über 15 Jahre bei Patienten mit TDT und schwerer SCD, die in vorausgegangenen klinischen Studien mit Exagamglogene autotemcel behandelt wurden.</p>	<p>Zwischenberichte: 31. August 2026 und 31. August 2029</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casgevy 4 – 13×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion
Exagamglogene autotemcel (CD34⁺-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe humane CD34⁺-Zellen, die in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens editiert wurden. Jede Durchstechflasche enthält 4 – 13×10^6 Zellen/ml.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlichen Ursprungs.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

CryoStor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid und Dextran 40). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionsdispersion

1,5 bis 20 ml pro Durchstechflasche

Siehe Chargeninformationsblatt zur Anzahl der Durchstechflaschen und CD34⁺-Zellen pro Durchstechflasche für diesen Patienten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur autologen Anwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Durchstechflaschen bis zum Auftauen und zur Anwendung bei ≤ -135 °C im Umkarton aufbewahren. Nicht wieder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1787/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Patienten-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten:
COI ID:
Lot
DIN 1:
DIN 2:
DIN 3:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Casgevy 4 – 13×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion
Exagamglogene autotemcel (CD34⁺-Zellen)
Nur zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Patienten-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten:
COI ID:
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 bis 20 ml pro Durchstechflasche
Siehe Chargeninformationsblatt zur Anzahl der Durchstechflaschen und CD34⁺-Zellen pro Durchstechflasche für diesen Patienten.

6. WEITERE ANGABEN

Nur zur autologen Anwendung.

**MINDESTANGABEN AUF DEM JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN
BEILIEGENDEN CHARGENINFORMATIONSBLETT (Lot Information Sheet, LIS)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casgevy 4 – 13 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion
Exagamglogene autotemcel (CD34⁺-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Autologe humane CD34⁺-Zellen, die in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens editiert wurden. Jede Durchstechflasche enthält 4 – 13 × 10⁶ Zellen/ml.
Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlichen Ursprungs.

**3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT UND DOSIS DES
ARZNEIMITTELS**

Informationen zu der/den gelieferten Charge(n):

Chargen- bezeichnung (Ch.-B.)	COI	SEC	DIN (alle Entnahmen auflisten)	Anzahl der Durchstech- flaschen	Gesamt- volumen (ml)	Konzentration (×10 ⁶ Zellen/ml)	CD34+-Zellen insgesamt (×10 ⁶)

	Anzahl Durchstechflaschen pro Dosis	Dosis (×10 ⁶ CD34 ⁺ Zellen/kg)
Summe		

In dieser Packung enthaltene(s) Spritzenetikett(en): [Ein gedrucktes Spritzenetikett für jede Durchstechflasche.]

Patienten-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten:
COI ID:
Lot

4. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung.

5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bewahren Sie dieses Dokument auf und halten Sie es bei der Vorbereitung der Anwendung von Casgevy zur Verfügung.
Nur zur autologen Anwendung.

6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Durchstechflaschen bis zum Auftauen und zur Anwendung bei ≤ -135 °C im Umkarton aufbewahren. Wenn die Dosis mehrere Durchstechflaschen umfasst, jeweils eine Durchstechflasche auftauen und einzeln verabreichen. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE ANGABEN

verwendbar bis

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial muss gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfall menschlichen Materials entsorgt werden.

9. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

SEC:
Patienten-ID:
Vorname:
Nachname:
Geburtsdatum des Patienten:
COI ID:
DIN:

10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

11. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1787/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten oder Betreuungspersonen

Casgevy 4 - 13×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion Exagamglogene autotemcel (CD34⁺-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Casgevy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Casgevy beachten?
3. Wie wird Casgevy bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Casgevy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Casgevy und wofür wird es angewendet?

Was Casgevy ist

Casgevy ist ein Gentherapeutikum, das den Wirkstoff Exagamglogene autotemcel enthält.

Casgevy wird speziell für Sie aus Ihren eigenen Blutstammzellen hergestellt. Blutstammzellen können sich in andere Blutzellen verwandeln, z. B. in rote und weiße Blutzellen und in Blutplättchen. Diese Zellen werden Ihrem Blut entnommen, anschließend genetisch verändert und Ihnen in einem Krankenhaus als Transplantat wieder zurückgegeben.

Wofür Casgevy angewendet wird

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von:

- **Patienten ab 12 Jahren mit Beta-Thalassämie**, die regelmäßige Bluttransfusionen benötigen (transfusionsabhängige Thalassämie, TDT). Patienten mit TDT bilden aufgrund eines Gendefekts nicht genügend Hämoglobin, ein Eiweiß, das für den Sauerstofftransport im Körper zuständig ist. Dies führt zu Anämie und die Patienten benötigen regelmäßige Bluttransfusionen.
- **Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellerkrankheit (SCD)**, die häufig wiederkehrende Schmerzkrisen haben (sogenannte vaso-okklusive Krisen oder VOC). Bei Patienten mit SCD hat das Hämoglobin aufgrund eines Gendefekts eine andere Form (Sichelzellen-Hämoglobin oder HbS) als bei anderen Menschen. Das HbS führt zur Bildung abnormaler sichelförmiger roter Blutzellen, die sich verklumpen und sich nur schwer durch die Blutgefäße bewegen können. Dies kann zur Blockade von Blutgefäßen führen und VOC auslösen.

Wie Casgevy wirkt

Casgevy wirkt, indem es die Bildung einer speziellen Art von Hämoglobin, das sogenannte Hämoglobin F (*fötales Hämoglobin* oder HbF), begünstigt. Wenn mehr HbF zur Verfügung steht, verbessert sich die Bildung und Funktion der roten Blutzellen. Deshalb benötigen Patienten mit TDT

unter Umständen keine Bluttransfusionen mehr, und Patienten mit Sichelzellerkrankung bekommen eventuell keine VOC mehr.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Casgevy beachten?

Sie dürfen Casgevy nicht erhalten:

- wenn Sie allergisch gegen **Exagamglogene autotemcel** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen **einen der Bestandteile** in den Arzneimitteln sind, die Sie erhalten, um Sie auf die Behandlung mit Casgevy vorzubereiten (siehe Abschnitt 3).

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine dieser Möglichkeiten auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind. Die Behandlung wird bei Ihnen nicht durchgeführt, wenn Sie allergisch gegen eines dieser Arzneimittel sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Casgevy bei Ihnen angewendet wird.

Vor der Behandlung mit Casgevy:

- Sie erhalten **zwei andere Arten von Arzneimitteln**, bevor Ihnen Casgevy gegeben wird. Weitere Informationen über diese Arzneimittel finden Sie in Abschnitt 3.
 - **Arzneimittel zur Mobilisierung**, das/die die Blutstammzellen aus Ihrem Knochenmark in die Blutbahn wandern lässt/lassen, damit sie zur Herstellung von Casgevy entnommen werden können. Dieser Schritt dauert 2-6 Tage.
 - **Arzneimittel zur Konditionierung**, das Sie unmittelbar vor der Behandlung mit Casgevy erhalten. Es sorgt dafür, dass im Knochenmark Platz für die neuen Blutzellen entsteht, damit diese nach der Behandlung mit Casgevy wachsen können.
- Der Arzt wird die **mögliche Auswirkung des zur Konditionierung verwendeten Arzneimittels auf die Fortpflanzungsfähigkeit** mit Ihnen besprechen. Siehe unten im Abschnitt „*Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen*“.
- Bei Patienten mit SCD kann es schwieriger als bei Patienten mit TDT sein, die Blutstammzellen zur Wanderung aus dem Knochenmark anzuregen und damit auch, sie zu entnehmen. Deshalb sind bei Patienten mit SCD unter Umständen mehr Mobilisierungs- und Entnahmeschritte erforderlich als bei Patienten mit TDT.

Nach der Behandlung mit Casgevy:

- Eine Zeit lang werden Sie weniger Blutzellen haben, bis Casgevy von Ihrem Knochenmark angenommen wurde. Dies bedeutet:
 - Eine niedrige Zahl von Blutplättchen (Zellen, die für die Blutgerinnung zuständig sind). Eine niedrige Blutplättchenzahl kann zu Blutungen führen.
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen für eine niedrige Zahl von Blutplättchen bei sich feststellen: starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, lange andauernde Blutungen oder Blutungen ohne Verletzung, wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder in Erbrochenem oder Aushusten von Blut.
 - Niedrige Zahl von Neutrophilen (einer Art weißer Blutzellen, die normalerweise Infektionen bekämpfen). Eine niedrige Zahl von Neutrophilen kann Infektionen wahrscheinlicher machen.
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen für eine niedrige Zahl von weißen Blutzellen bei sich feststellen: Fieber, Schüttelfrost oder andere Anzeichen für eine Infektion, wie z. B. Halsschmerzen, Husten oder Kurzatmigkeit, Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen oder häufiges Wasserlassen oder Durchfall.

- Ihr Arzt wird die Zahl Ihrer Blutzellen überwachen und Ihnen je nach Bedarf eine entsprechende Behandlung geben. Der Arzt wird Ihnen sagen, wenn die Zahlen Ihrer Blutplättchen und Neutrophilen wieder auf ein sicheres Niveau zurückgekehrt sind.
- Der Arzt wird die Zahl Ihrer Blutzellen und Ihren allgemeinen Gesundheitszustand überwachen und Forscher dabei unterstützen, die Langzeitwirkungen von Casgevy zu verstehen.
- Bei manchen Patienten können die Hämoglobinspiegel niedriger sein als für ihr Lebensalter und Geschlecht normalerweise zu erwarten wäre.
- Nach der Behandlung mit Casgevy besteht ein theoretisches Risiko für Blutkrebs (Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphom), obwohl dies in Studien mit Casgevy noch nicht beobachtet wurde. Ihr Arzt wird Sie über einen Zeitraum von 15 Jahren mindestens einmal jährlich auf Anzeichen von Blutkrebs kontrollieren.
- Die sonstigen Bestandteile von Casgevy, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran 40 und Cas9, können schwerwiegende allergische Reaktionen hervorrufen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie auf Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion während und nach der Behandlung mit Casgevy überwachen. Siehe auch Abschnitt 2 „Casgevy enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)“.
- Casgevy wird zwar auf Infektionserreger untersucht, aber ein geringes Infektionsrisiko besteht weiterhin. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und Sie bei Bedarf behandeln.
- Nach der Behandlung mit Casgevy **dürfen Sie keinesfalls** Blut, Organe, Gewebe oder Zellen spenden.
- Casgevy wird aus Ihren eigenen Zellen hergestellt und nur Ihnen verabreicht. Informationen zu zellbasierten Arzneimitteln müssen vom Krankenhaus, in dem Sie die Behandlung erhalten, 30 Jahre lang aufbewahrt werden. Die aufbewahrten Informationen enthalten Ihren Namen, den Namen des Arzneimittels und die Chargennummer(n) von Casgevy, das Sie erhalten haben.

Wenn die Behandlung mit Casgevy nicht durchgeführt werden kann oder versagt

Wenn Casgevy Ihnen nach der Behandlung zur Konditionierung nicht gegeben werden kann oder wenn die veränderten Blutstammzellen von Ihrem Körper nicht angenommen werden, kann der Arzt entscheiden, Ihnen eine Injektion in eine Vene zu geben, die Ihre Reservezellen (Ihre eigenen ursprünglichen und unbehandelten Blutstammzellen) enthält, die vor dem Beginn der Behandlung entnommen und aufbewahrt wurden (siehe Abschnitt 3). Wenn Sie die „Reservezellen“ erhalten, werden Sie keinen Nutzen von der Behandlung haben und benötigen weiterhin eine Behandlung gegen TDT oder SCD.

Kinder unter 12 Jahren

Casgevy darf Kindern unter 12 Jahren nicht gegeben werden. Es ist noch nicht bekannt, ob Casgevy bei Kindern dieses Alters sicher und wirksam ist.

Anwendung von Casgevy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen für mindestens 7 Tage vor der Behandlung zur Konditionierung **keine Arzneimittel einnehmen, die Ihrem Körper Eisen entziehen** (Chelatbildner wie Dexteroxamin, Deferipron und/oder Deferasirox). Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob und wann Sie diese Arzneimittel nach der Behandlung mit Casgevy wieder einnehmen können.

Sie dürfen für mindestens 8 Wochen vor dem Beginn der Behandlung mit den Arzneimitteln zur Mobilisierung und Konditionierung **keine anderen Arzneimittel gegen die Sichelzellerkrankung einnehmen** (wie z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab oder Voxelotor). Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob und wann Sie diese Arzneimittel nach der Behandlung mit Casgevy wieder einnehmen können.

Impfstoffe, die als „Lebendimpfstoffe“ bezeichnet werden, dürfen 6 Wochen vor der Behandlung zur Konditionierung, die zur Vorbereitung auf die Casgevy-Behandlung durchgeführt wird, nicht angewendet werden, und auch nicht nach der Behandlung, während sich Ihr Immunsystem (das Abwehrsystem des Körpers) erholt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie sich **impfen** lassen müssen.

Schwangerschaft

Diese Behandlung darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, aufgrund der möglichen Auswirkungen der Konditionierungsbehandlung. Die Wirkungen von Casgevy auf schwangere Frauen sind nicht bekannt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über eine Schwangerschaft nach der Behandlung mit Casgevy.

Wenn Sie nach der Behandlung mit Casgevy schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, **sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt**.

Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, **wird ein Schwangerschaftstest bei Ihnen gemacht**, bevor Sie die Mobilisierungs- und Konditionierungsbehandlung erhalten, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wenn Sie eine gebärfähige Frau bzw. ein zeugungsfähiger Mann sind, **müssen Sie** ab dem Beginn der Mobilisierungsbehandlung und **für mindestens 6 Monate** nach der Behandlung mit Casgevy **eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden**. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Verhütungsmethoden geeignet sind.

Stillzeit

Während der Konditionierung muss abgestellt werden, aufgrund der möglichen Auswirkungen der Konditionierungsbehandlung. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Casgevy in die Muttermilch übergehen können. Ihr Arzt wird mit Ihnen über den Nutzen des Stillens für Ihr Kind und über die möglichen Risiken der Behandlung sprechen.

Fortpflanzungsfähigkeit bei Männern und Frauen

Unter Umständen können Sie nach der Konditionierungsbehandlung nicht mehr schwanger werden bzw. kein Kind mehr zeugen. **Sie sollten deshalb vor der Behandlung mit Ihrem Arzt besprechen, welche Möglichkeiten Sie haben**. Beispielsweise können Sie Eizellen oder Spermien für eine spätere Verwendung aufbewahren lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Arzneimittel zur Mobilisierung und Konditionierung, die vor der Casgevy-Behandlung angewendet werden, können zu Schwindel und starker Müdigkeit führen. Wenn Ihnen schwindelig ist oder Sie sich müde oder unwohl fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen und keine Tätigkeiten ausüben, bei denen Aufmerksamkeit erforderlich ist.

Casgevy enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dieses Arzneimittel enthält ca. 5,3-70 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,3-4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen, die eine Dosis ergeben, ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 50 mg DMSO pro ml. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

3. Wie wird Casgevy hergestellt und bei Ihnen angewendet?

Casgevy ist eine einmalige Behandlung.

Casgevy darf nur in einem dazu befugten Behandlungszentrum (Spezialklinik) von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit Stammzelltransplantaten und in der Behandlung von Patienten mit Bluterkrankungen wie TDT und SCD haben.

1. SCHRITT: Vor der Behandlung mit Casgevy erhalten Sie von einem Arzt ein **Arzneimittel zur Mobilisierung**. Dieses Arzneimittel sorgt dafür, dass Blutstammzellen aus Ihrem Knochenmark in die Blutbahn wandern. Die Zellen werden dann in einem Gerät gesammelt, das die verschiedenen Blutzellen voneinander trennt (dies wird als *Apherese* bezeichnet). Der gesamte Schritt kann mehr als einmal durchgeführt werden. Jeder Entnahmeschritt dauert jeweils etwa eine Woche.

Im Krankenhaus werden auch **‘Reservezellen’** entnommen und aufbewahrt. Dabei handelt es sich um Ihre vorhandenen Blutstammzellen, die unbehandelt aufbewahrt werden, falls während des Behandlungsprozesses ein Problem auftritt. Siehe Abschnitt 2 oben *„Wenn die Behandlung mit Casgevy nicht durchgeführt werden kann oder versagt“*.

2. SCHRITT: Ihre Blutstammzellen werden an eine Einrichtung geschickt, in der sie zur **Herstellung von Casgevy verwendet werden**. Nach der Entnahme Ihrer Zellen kann es bis zu 6 Monate dauern, bis Casgevy hergestellt und getestet ist und an Ihren Arzt zurückgeschickt wird.

3. SCHRITT: Kurz vor Ihrer Stammzelltransplantation wird der Arzt Ihnen im Krankenhaus ein **Arzneimittel zur Konditionierung** verabreichen. Dieser Schritt dauert etwa 2 bis 6 Tage und bereitet Sie auf die Behandlung vor, indem Zellen aus Ihrem Knochenmark entfernt werden, damit sie durch die veränderten Zellen in Casgevy ersetzt werden können. Nachdem Sie dieses Arzneimittel erhalten haben, wird die Zahl der Blutzellen auf sehr niedrige Werte sinken (siehe Abschnitt 4). Sie müssen während dieser Zeit bis nach der Infusion von Casgevy im Krankenhaus bleiben.

4. SCHRITT: Eine oder mehrere Durchstechflaschen Casgevy werden Ihnen mittels eines zentralen Venenkatheters als Injektion in eine Vene gegeben. Ein zentraler Venenkatheter ist ein dünnes, biegsames Röhrchen, das der Arzt in eine große Vene einführt, um Zugang zu Ihrem Blutkreislauf zu erhalten. Die Risiken bei der Anwendung von Kathetern sind Infektionen und die Entstehung von Blutgerinnseln. Der Arzt und das medizinische Fachpersonal werden Sie auf das eventuelle Auftreten von Komplikationen mit dem zentralen Venenkatheter hin überwachen. Es kann einige Stunden dauern, bis Sie alle Infusionen erhalten haben. Nach der Behandlung mit Casgevy bleiben Sie im Krankenhaus, damit Ihr Behandlungsteam Ihre Genesung engmaschig überwachen kann. Dies kann bis zu 2 Monate dauern, aber der Zeitraum kann unterschiedlich lang sein. Ein Arzt wird entscheiden, wann Sie nach Hause gehen können.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über die möglichen Nebenwirkungen.

Einige Nebenwirkungen hängen mit den Arzneimitteln zur Mobilisierung und Konditionierung zusammen. Daher sollten Sie auch die Packungsbeilagen dieser Arzneimittel lesen.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen können in den ersten Tagen oder Wochen nach der Behandlung auftreten, aber sie können sich auch erst viel später entwickeln.

- Schmerzen im rechten Oberbauch unter den Rippen, Gelbfärbung der Augen oder Haut, rasche Gewichtszunahme, Anschwellen von Armen, Beinen und Bauch und Atembeschwerden.

Dies können Anzeichen einer schwerwiegenden Lebererkrankung sein, die als venookklusive Erkrankung bezeichnet wird.

- Starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, verlängerte Blutungen oder Blutungen ohne Verletzung wie z. B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder in Erbrochenem oder Aushusten von Blut.

Dies können Anzeichen einer Thrombozytopenie, einer niedrigen Zahl von Blutplättchen, sein, wodurch die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes verringert sein kann und Blutungen auftreten können.

- Fieber, Schüttelfrost oder Infektionen.

Dies können Anzeichen für eine Neutropenie, eine niedrigere Zahl von weißen Blutzellen, den sogenannten Neutrophilen, sein, die für die Bekämpfung von Infektionen zuständig sind.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine der oben genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Weitere Nebenwirkungen, die bei dem Arzneimittel für die Mobilisierung und die Zellentnahme auftreten können

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Knochen- oder Muskelschmerzen

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungenerkrankung mit Symptomen wie plötzlich auftretenden Brustkorbschmerzen, Fieber, Atembeschwerden und Anzeichen für eine Flüssigkeitsansammlung in der Lunge auf Röntgenaufnahmen des Brustkorbs, die bei der Sichelzellerkrankung vorkommt (akutes Thoraxsyndrom)
- Schmerzhaftes Sichelzellerkrisen (Sichelzellanämie mit Krise)
- Fieber
- Erhöhte Werte von weißen Blutzellen (Leukozytose)
- Durchfall
- Schmerzen im Mund und Rachen
- Taubheitsgefühl im Mund
- Gelenkschmerzen
- Allgemeine Schmerzen
- Erschöpfung
- Niedrige Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)
- Niedrige Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie)
- Erhöhte Phosphatspiegel im Blut (Hyperphosphatämie)

Weitere Nebenwirkungen, die bei dem Arzneimittel für die Konditionierung auftreten können

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber während der Phase der niedrigen Zahl von Neutrophilen (einer Art weißer Blutzellen) (febrile Neutropenie)
- Niedrige Zahl von roten Blutzellen (Anämie)
- Niedrige Zahl von Lymphozyten, einer Art weißer Blutzellen (Lymphopenie)

- Niedrige Zahl von weißen Blutzellen (Leukopenie)
- Niedrige Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie)
- Erhöhte Phosphatspiegel im Blut (Hyperphosphatämie)
- Niedrige Magnesiumspiegel im Blut (Hypomagnesiämie)
- Niedrige Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- Flüssigkeitsretention
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Erschöpfung
- Nasenbluten
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Magenschleimhautentzündung
- Verstopfung
- Durchfall
- Schmerzen im Mund und Rachen
- Schleimhautentzündung, z. B. Zahnfleischentzündung (Mukositis)
- Verminderter Appetit
- Gewichtsverlust
- Muskel- oder Knochenschmerzen
- Trockene Haut
- Schuppige Haut
- Verfärbung der Haut und Nägel
- Winzige Blutflecken unter der Haut
- Ausschlag
- Haarausfall (Alopezie)
- Hohe Blutwerte von Bilirubin, einem Abbauprodukt der roten Blutzellen, die zu Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes führen können (Hyperbilirubinämie)
- Erhöhte Spiegel eines Leberenzym im Blut (Alanin-Aminotransferase)

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Symptome, die denen einer Lungenentzündung ähneln, wie Fieber, Schüttelfrost, Husten und Atembeschwerden, die ohne Anzeichen für eine Lungeninfektion auftreten (idiopathisches Pneumonie-Syndrom)
- Unvermögen der Lunge, das Blut mit Sauerstoff anzureichern (Atemversagen)
- Atemnot
- Infektion des Blutes (Sepsis)
- Infektion des Blutes durch Klebsiella-Bakterien (Klebsiella-Sepsis)
- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Pilzinfektion der Mundhöhle (orale Candidose)
- Infektion der Haarfollikel (Follikulitis)
- Erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut (Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Niedrige Sauerstoffspiegel im Blut (Hypoxie)
- Vergrößerte Leber
- Vergrößerte Milz
- Nervenschädigung in Armen und/oder Beinen, die zu Schmerzen oder Taubheit, Brennen und Kribbeln führt (periphere Neuropathie)
- Nervenprobleme, die Schmerzen oder Taubheit, Brennen und Kribbeln verursachen (periphere sensorische Neuropathie)
- Nervenschmerzen
- Probleme mit dem Geschmackssinn

- Verschwommenes Sehen
- Trockene Augen
- Hitzewallungen
- Husten
- Verdauungsbeschwerden
- Erkrankung, bei der Magensäure aus dem Magen in die Speiseröhre aufsteigt (gastroösophageale Reflux-Krankheit)
- Zahnfleischbluten
- Halsschmerzen
- Schluckbeschwerden
- Dickdarmentzündung mit Schmerzen und Durchfall (Kolitis)
- Entzündung der Speiseröhre (Ösophagitis)
- Blutiges Erbrechen
- Mastdarmlutung
- Entzündung von Magen und Darm
- Mundgeschwüre
- Allgemeine Schmerzen
- Schmerzen beim Harnlassen
- Blut im Urin
- Ausbleiben der Menstruation
- Zwischenblutungen
- Unregelmäßige Menstruation
- Schmerzen in der Scheide und den äußeren Geschlechtsorganen der Frau (Vulva)
- Vorzeitige Menopause
- Gewichtszunahme
- Bluterguss
- Juckreiz
- Rötung der Haut
- Schnitt- oder Schürfwunden auf der Haut
- Niedrige Zahlen aller Arten von Blutzellen (Panzytopenie)
- Niedrige Zahl von Retikulozyten, einer Art unreifer roter Blutzellen (Retikulozytopenie)
- Blutung in einem Gehirnareal, das mit dem Gleichgewicht und der Koordination verbunden ist (Kleinhirnblutung)
- Abnormale Flüssigkeitsansammlung um das Gehirn und Rückenmark (Hydrozephalus)
- Niedrige Albuminwerte, eines im Blut vorkommenden Eiweißes (Hypoalbuminämie)
- Niedrige Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie)
- Gelenkschmerzen
- Verlängerte Blutgerinnung
- Erhöhte Werte eines Entzündungsmarkers (C-reaktives Protein)
- Verlängerter Zeitraum, bis die transplantierten Zellen zu wachsen beginnen und gesunde Blutzellen bilden (verzögertes Engraftment)

Andere Nebenwirkungen, die bei Casgevy auftreten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erkrankung des Immunsystems (hämophagozytische Lymphohistiozytose), bei der sich Arten von weißen Blutkörperchen (Histiozyten und Lymphozyten) in Organen ansammeln und eine übermäßige Entzündung und Gewebeerstörung verursachen. Zu den Symptomen können Fieber, das nicht auf eine Infektion zurückzuführen ist und nicht auf Antibiotika anspricht, eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, Atemprobleme, leichte Blutergüsse, niedriger Blutdruck, Nierenanomalien und Herzprobleme gehören
- Atembeschwerden, die eine Sauerstoffzufuhr erfordern könnten, damit Sie atmen können, manchmal mit Schmerzen in der Brust, Fieber, Schüttelfrost oder Husten (akutes Atemnotsyndrom)

- Symptome, die denen einer Lungenentzündung ähneln, wie Fieber, Schüttelfrost, Husten und Atembeschwerden, die ohne Anzeichen für eine Lungeninfektion auftreten (idiopathisches Pneumonie-Syndrom)
- Erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Niedrige Zahl von roten Blutzellen (Anämie)
- Niedrige Zahl von weißen Blutzellen (Leukopenie)
- Niedriger Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie)
- Kopfschmerzen
- Empfindungen wie Taubheit, Kribbeln, Ameisenlaufen (Parästhesie)
- Nasenbluten
- Ausschlag
- Kleine rote Flecken unter der Haut
- Fieber
- Schüttelfrost
- Verlängerter Zeitraum, bis die transplantierten Zellen zu wachsen beginnen und gesunde Blutzellen bilden (verzögertes Engraftment)
- Ereignisse wie Schüttelfrost und erhöhte Herzfrequenz bei der Verabreichung von Casgevy (infusionsbedingte Reaktionen)

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt. **Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal**, wenn eine dieser Nebenwirkungen sich verschlechtert.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Casgevy aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte und medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Da dieses Arzneimittel Ihnen von einem qualifizierten Arzt oder von qualifizierten medizinischen Fachkräften gegeben wird, sind diese für die korrekte Lagerung des Arzneimittels vor und während der Anwendung sowie für die korrekte Entsorgung verantwortlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und jeder Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

In gefrorenem Zustand bei oder unter -135 °C für bis zu zwei Jahre aufzubewahren. Die Durchstechflasche(n) bis zum Auftauen im Umkarton aufbewahren. Jeweils eine Durchstechflasche auftauen. Nicht auftauen, bevor die Infusion vorbereitet ist. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren. Nach dem Auftauen bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) lagern und innerhalb von 20 Minuten infundieren.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel ist gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Casgevy enthält

- Der Wirkstoff ist Exagamglogene autotemcel. Jeder ml Casgevy enthält $4-13 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen (Blutstammzellen).
- Die sonstigen Bestandteile sind eine Lösung zur Konservierung der gefrorenen Zellen, die Natrium, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40 enthält. Siehe Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor dem Erhalt von Casgevy beachten?“.

Wie Casgevy aussieht und Inhalt der Packung

Casgevy ist eine halbtransparente Infusionsdispersion. Casgevy wird in Durchstechflaschen mit 1,5 ml bis 20 ml geliefert. In einem Umkarton befinden sich eine oder mehrere Durchstechflaschen. Ein Umkarton kann bis zu 9 Durchstechflaschen enthalten. Die Anzahl der Durchstechflaschen ist spezifisch für die Dosis des Patienten. Ihre Dosis kann mehrere Durchstechflaschen und Umkartons umfassen.

Auf jedem Umkarton und jeder Durchstechflasche sind Ihr Name und Ihr Geburtsdatum sowie verschlüsselte Informationen zu Ihrer Identifikation als vorgesehener Empfänger aufgedruckt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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, United Kingdom (Northern Ireland)

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Nur für medizinisches Fachpersonal

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels

Casgevy ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Es dürfen keine Proben des Arzneimittels entnommen werden und es darf nicht verändert oder bestrahlt werden. Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Casgevy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Empfang und Lagerung von Casgevy

- Casgevy wird in einem Kryotransportbehälter in das Behandlungszentrum transportiert.
- Die Angaben zum Patienten auf dem/den Produktetikett(en) und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) bestätigen.
- Bis zum Auftauen und zur Anwendung in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -135\text{ °C}$ lagern.

Vorbereitungen vor der Anwendung

- Koordinieren Sie den Zeitpunkt des Auftauens von Casgevy mit der Infusion. Bestätigen Sie die Infusionszeit im Voraus und passen Sie den Zeitpunkt des Beginns des Auftauens so an, dass Casgevy zur Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist, da Casgevy innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen der Durchstechflasche verabreicht werden muss. Jeweils nur eine Durchstechflasche auftauen und infundieren.
- Bestätigen Sie vor dem Auftauen, dass die Identität des Patienten mit den Patienteninformationen auf der/den Casgevy-Durchstechflasche(n) übereinstimmt. Tauen Sie die Casgevy-Durchstechflaschen nicht auf, wenn die patientenspezifischen Angaben auf dem Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Eine Dosis Casgevy kann in einer oder mehreren kryokonservierten patientenspezifischen Durchstechflaschen enthalten sein. Kontrollieren Sie die Vollständigkeit der Durchstechflaschen und überprüfen Sie anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts (LIS), ob das Verfalldatum jeder Durchstechflasche noch gültig ist.
- Stellen Sie das zum Auftauen und Entnehmen des Arzneimittels aus der/den Durchstechflasche(n) benötigte Material zusammen. Mit Ausnahme des Wasserbads handelt es sich dabei um Einwegartikel. Stellen Sie ausreichend Material für jede zu verabreichende Durchstechflasche bereit:
 - Wasserbad
 - Alkoholtupfer
 - Flaschenadapter (für die nadellose Extraktion)
 - 18 Mikron-Edelstahlfilter
 - 30 ml-Luer-Lock-Spritze
 - Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%) (für jede Durchstechflasche sind 5 bis 10 ml notwendig)
 - 10 ml-Luer-Lock-Spritze für die Spülung mit Natriumchloridlösung

Auftauen der Durchstechflaschen mit Casgevy

- Wenn die Dosis aus mehreren Durchstechflaschen besteht, ist jeweils eine Durchstechflasche aufzutauen und zu verabreichen. Während eine Durchstechflasche aufgetaut wird, müssen die übrigen Durchstechflaschen bei ≤ -135 °C in der Kühlung bleiben.
- Jede Durchstechflasche bei 37 °C in einem Wasserbad auftauen. Sicherstellen, dass die Temperatur des Wasserbads 40 °C nicht überschreitet.
- Jede Durchstechflasche am Hals festhalten und vorsichtig im und gegen den Uhrzeigersinn schütteln, um sie aufzutauen. Dies kann zwischen 10 und 15 Minuten dauern. Lassen Sie die Durchstechflasche während des Auftauens nicht unbeaufsichtigt.
- Das Auftauen ist abgeschlossen, wenn keine Eiskristalle mehr in der Durchstechflasche sichtbar sind.
- Nehmen Sie die Durchstechflasche nach dem Auftauen sofort aus dem Wasserbad.
- Das aufgetaute Arzneimittel muss eine durchscheinende Zelldispersion sein, die frei von Fremdpartikeln ist.
- Innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen infundieren.
- Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Anwendung von Casgevy

Casgevy ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt. Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf der/den Casgevy-Durchstechflasche(n) übereinstimmen. Infundieren Sie Casgevy nicht, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Die Dosis für einen Patienten kann aus mehreren Durchstechflaschen bestehen. Alle Durchstechflaschen müssen verabreicht werden. Das gesamte Volumen jeder bereitgestellten Durchstechflasche muss infundiert werden. Wenn mehr als eine Durchstechflasche bereitgestellt wird, **ist jede Durchstechflasche vollständig zu verabreichen, bevor die nächste Durchstechflasche aufgetaut und infundiert wird.**

1. Befestigen des Adapters und Filters an der Durchstechflasche

- Entfernen Sie die Klapplasche des Verschlusses der Durchstechflasche; reinigen Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer.
- Entfernen Sie die Kappe des Adapterstifts.
- Drücken Sie den Adapter mit Daumen und Zeigefinger beider Hände mit gleichmäßigem Druck in das Septum der Durchstechflasche, bis Sie ein einzelnes Knacken hören.
- Ziehen Sie den Adapter nach oben, bis Sie spüren, dass er einrastet.
- Befestigen Sie den Filter am Adapter für die Durchstechflasche.

2. Entnahme von Casgevy aus der Durchstechflasche

- Stecken Sie eine leere 30-mL-Spritze auf den Filter.
- Ziehen Sie das gesamte Volumen der Durchstechflasche auf.
- Entfernen Sie die mit dem Arzneimittel gefüllte Spritze vom Filter und legen Sie sie beiseite.
- Ziehen Sie 5 – 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) in die leere 10 ml-Spritze auf.
- Stecken Sie die mit Natriumchloridlösung gefüllte Spritze auf den Filter.
- Spritzen Sie die Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Casgevy und entfernen Sie die leere Spritze vom Filter. Entsorgen Sie die leere Spritze.
- Stecken Sie die mit dem Arzneimittel gefüllte Spritze auf den Filter.
- Ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche in die Arzneimittelspritze auf und entfernen Sie dann die Spritze vom Filter.

- Das optionale Etikett mit den Produkt-/Patientenangaben kann vom Chargeninformationsblatt (LIS) abgezogen und auf die Spritze aufgeklebt werden.

3. Verabreichung von Casgevy durch einen zentralen Venenkatheter

- Casgevy muss innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen verabreicht werden.
- Bestätigen und überprüfen Sie die Identität des Patienten am Krankenbett mit zwei Personen vor der Infusion jeder Durchstechflasche.
- Casgevy wird als intravenöser Bolus verabreicht.
- Die innerhalb einer Stunde verabreichte Gesamtmenge von Casgevy darf 2,6 ml/kg nicht überschreiten.
- Bei der Infusion von Casgevy darf kein Inline-Filter verwendet werden.
- Nach der Verabreichung jeder Durchstechflasche Casgevy die Hauptleitung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) spülen.

Wiederholen Sie die oben genannten Schritte für jede verbleibende Durchstechflasche.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Casgevy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Casgevy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.