

GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE B

Gids voor patiënten





Je hebt deze brochure gekregen omdat je arts je geïnformeerd heeft over nieuwe behandelingen voor ernstige tot matig-ernstige hemofilie B zoals gentherapie.

Deze brochure werd opgesteld in samenwerking met em. prof. dr. K. Peerlinck en heeft als doel uit te leggen wat gentherapie voor hemofilie is, hoe het werkt en voor welke patiënten met hemofilie B het een behandeling kan zijn. De informatie wordt weergegeven onder vorm van vragen en antwoorden. Je kan de brochure van begin tot einde lezen, maar je kan evengoed eerst zoeken naar de vragen (en de bijhorende antwoorden) die voor jou het belangrijkste zijn. Indien je echt verder wil gaan met

gentherapie, neem je best heel de brochure door.

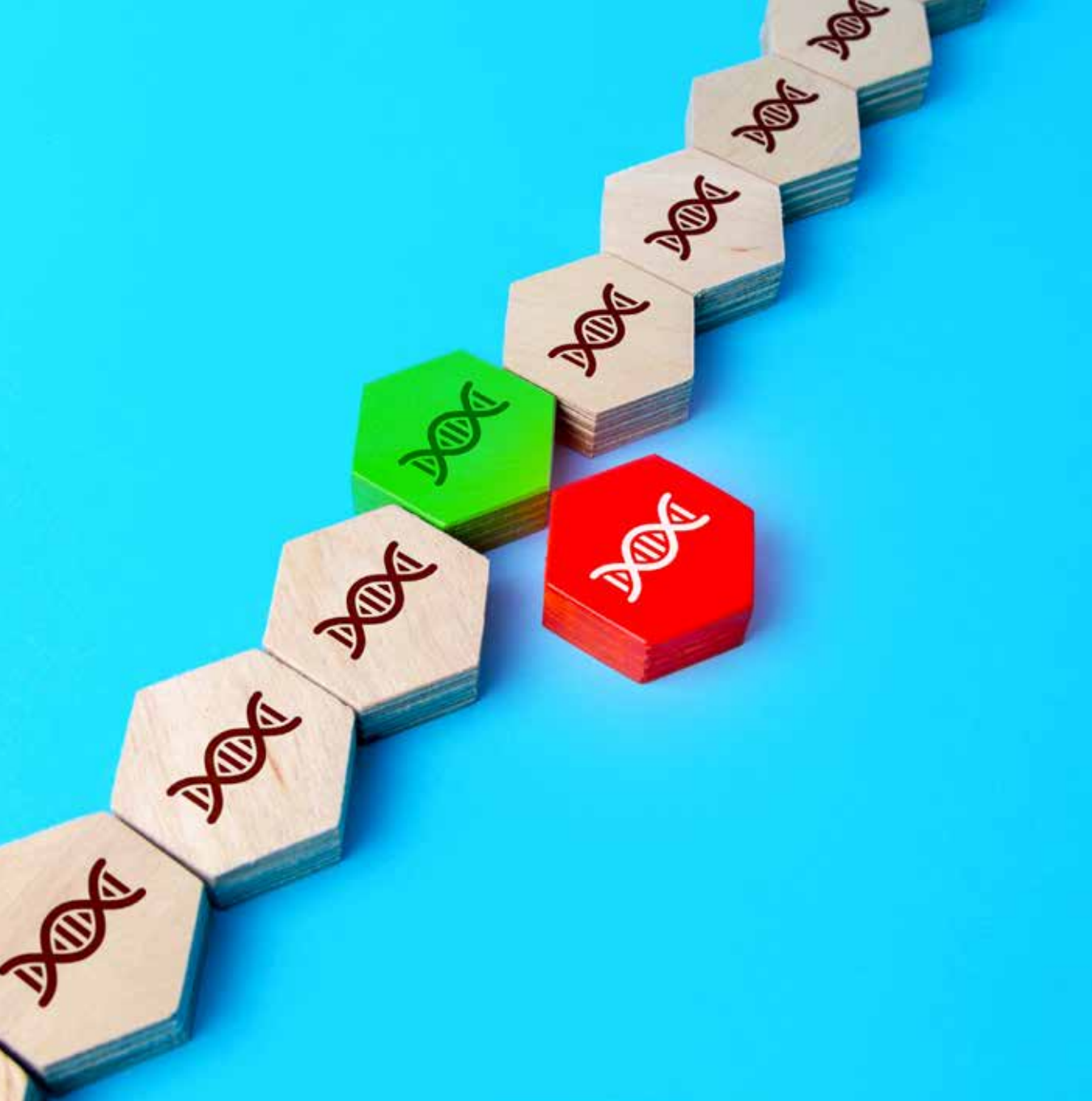
Beslissen of je je laat behandelen met gentherapie is een gezamenlijke beslissing van je behandelend arts, jij en je familie en/of verzorgers. Weet ook dat niet elke hemofilie B-patiënt in aanmerking komt of geschikt is om gentherapie te krijgen. Hierover zal je meer lezen in deze brochure.

Gentherapie is een ingrijpende behandeling, het is belangrijk dat je goed geïnformeerd bent over de voor- en nadelen, over mogelijke nevenwerkingen en over mogelijke complicaties (deze worden uitgelegd in deze brochure). Neem voldoende tijd om alle informatie

te verwerken. In deze brochure worden ook nog andere informatiebronnen aangegeven waar je informatie over hemofilie B-gentherapie kan vinden.

Je arts, de hemofilie-verpleegkundige en het hemofilie-team zullen je graag informatie geven, peilen naar je verwachtingen en je begeleiden in dit beslissingsproces.

Het is mogelijk dat je na het verwerken van alle informatie en na verschillende gesprekken met je behandelend arts, aangeeft dat je geen gentherapie wenst. Dit kan naar de toekomst toe uiteraard veranderen. In dat geval kan u steeds opnieuw informatie vragen aan je arts.



INHOUDSTAFEL

1	Wat is gentherapie?	8
2	Wat is gentherapie voor hemofilie?	15
3	Wat is het doel van een behandeling met hemofilie B-gentherapie?	22
4	Werkt gentherapie voor hemofilie altijd en bij elke patiënt?	24
5	Hoe veilig is gentherapie?	26
	<i>5.1 Wat zijn de bijwerkingen van hemofilie B gentherapie?</i>	<i>32</i>
	<i>5.2 Zijn er risico's verbonden aan een behandeling met gentherapie?</i>	<i>35</i>
6	Is alles al gekend over gentherapie voor hemofilie?	38
7	Welke zijn de voordelen en de nadelen van AAV-gentherapie voor hemofilie B?	41
	<i>7.1 De voordelen van AAV-gentherapie zijn</i>	<i>41</i>
	<i>7.2 De nadelen van de huidige AAV-gentherapie zijn</i>	<i>43</i>
8	Mag ik zelf beslissen of ik met gentherapie behandeld word?	45

9 Kom ik in aanmerking voor deze behandeling?46

- 9.1 Welke patiënten zijn geschikt om hemofilie B-gentherapie te krijgen?..... 47
- 9.2 Ben ik niet té oud om gentherapie te krijgen? 49
- 9.3 Ik heb hepatitis C/hepatitis B gehad. /Ik ben HIV-positief.
Kan ik gentherapie krijgen? 49
- 9.4 Als ik nu niet in aanmerking kom, kan ik dan later wel nog in aanmerking komen
voor gentherapie? 50
- 9.5 Ik heb een verminderde immuniteit. Mag ik met gentherapie behandeld worden? 50
- 9.6 Zijn er nog andere voorwaarden waaraan ik moet voldoen? 50

10 Wat mag ik verwachten van gentherapie?57

- 10.1 Ben ik genezen van hemofilie nadat ik gentherapie onderging?..... 57
- 10.2 Hoe lang zal de gentherapie doeltreffend zijn na de toediening? 58
- 10.3 Zal ik nog profylactische behandeling nodig hebben? 58
- 10.4 Zal ik nog bloedingen hebben? 59
- 10.5 Mag ik dan alle sporten beoefenen die ik wil?..... 60

10.6 Kan ik toch nog FIX-product krijgen voor bijvoorbeeld een heelkundige ingreep? 60

10.7 Zal mijn (gewrichts)pijn weggaan?..... 61

10.8 Als het effect van gentherapie afneemt na verloop van tijd, kan ik dan opnieuw
gentherapie krijgen?..... 61

11 Is dit een dure behandeling?62

12 Waar kan ik informatie vinden over gentherapie in hemofilie B?63

13 De behandeling en de toediening zelf, hoe verloopt dat?.....64

13.1 Hoe wordt de gentherapie toegediend? 64

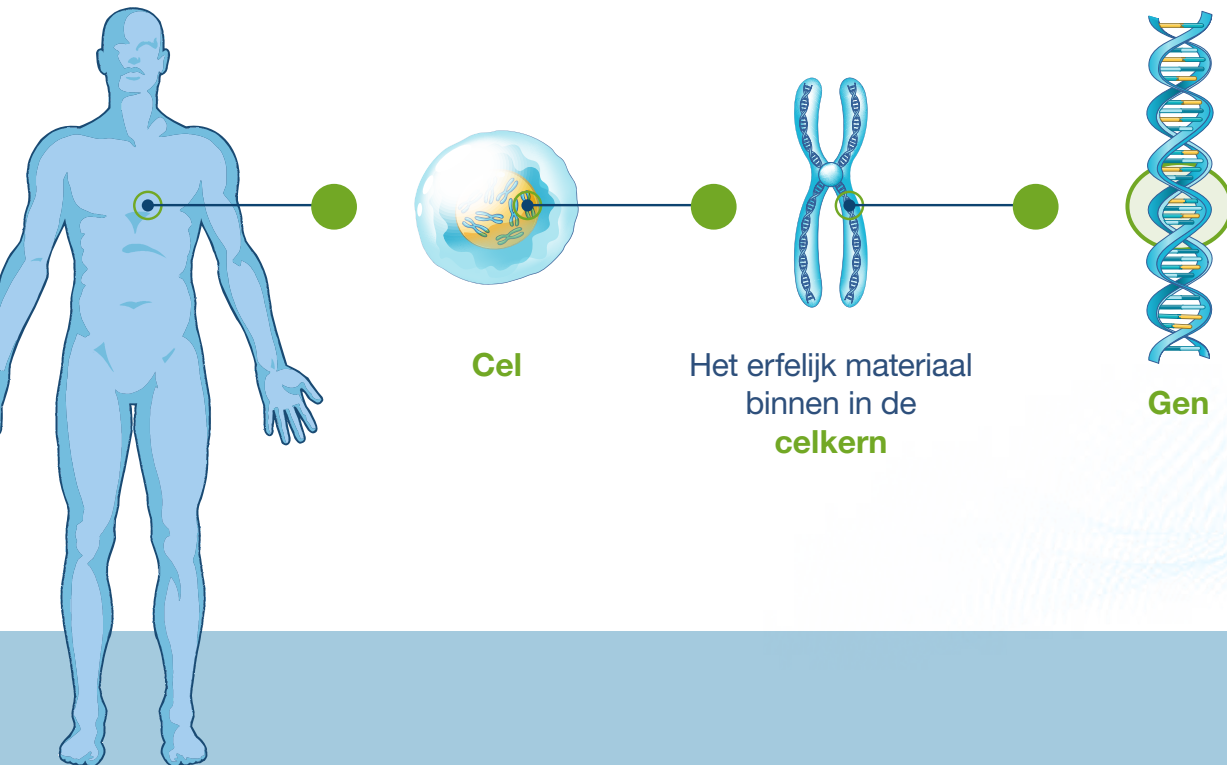
13.2 Wanneer begint de behandeling te werken? 65

14 En daarna? Wat gebeurt er na de toediening?65

15 Referenties66

1. WAT IS GENTHERAPIE?

Gentherapie is een nieuwe behandeling voor verschillende genetische aandoeningen, waaronder hemofilie B. Enkele gentherapieën zijn al beschikbaar voor andere ziektes. Gentherapie voor hemofilie B wordt momenteel onderzocht in klinische studies.



In de kern van elke cel van het menselijk lichaam zitten **genen**. Genen bevatten de handleiding om onze cellen te zeggen wat ze moeten doen, bijvoorbeeld **eiwitten maken die het lichaam nodig heeft**.¹





Hemofilie



Non-hemofilie

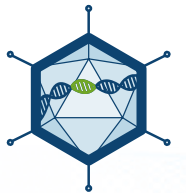
Soms komen **wijzigingen of 'mutaties'** voor in de genen. Veel van die wijzigingen zijn ongevaarlijk en onschadelijk, andere resulteren in **genetische ziekten zoals hemofilie**.¹



Het gen bevat niet de correcte **instructies**



De cel kan geen correcte stollingsfactoren **aanmaken**



Gentherapie geeft het gen **met de correct werkende instructies** aan het lichaam

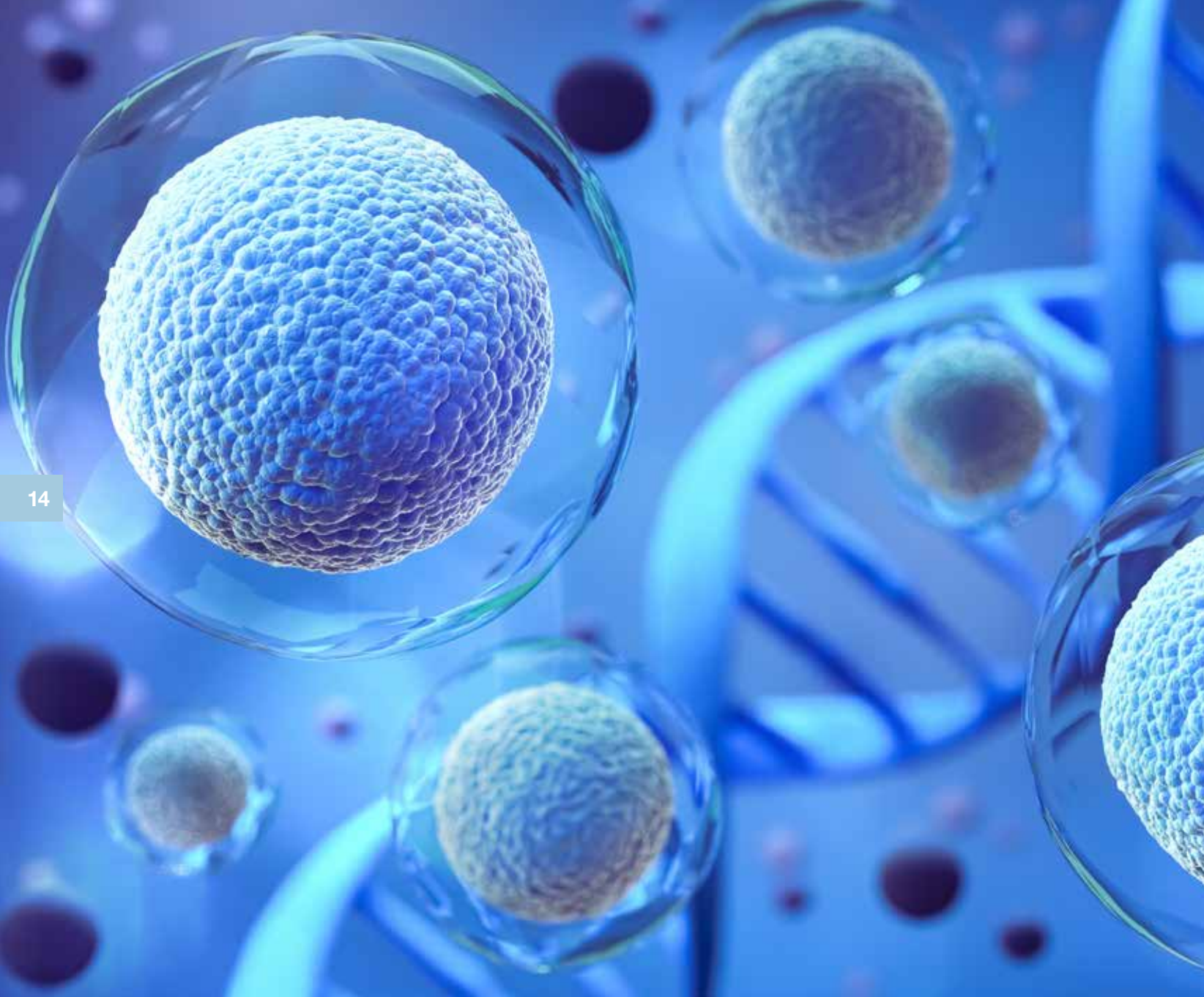
Gentherapie is een nieuwe methode om een genetische aandoening te behandelen door een **goed werkend gen in het lichaam te brengen**, of door het afwijkend gen dat de ziekte veroorzaakt, uit te schakelen of te veranderen.¹

Wist je dit?

Al **meer dan 50 jaar** wordt onderzoek gedaan naar gentherapie.² Enkele gentherapieën zijn al beschikbaar voor zeldzame ziekten, zoals retinale dystrofie en spinale musculaire atrofie.

(Luxturna Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf (Accessed May 2022). Zolgensma Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf (Accessed May 2022)).





2. WAT IS GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE?

Hemofilie wordt veroorzaakt door een **wijziging (mutatie) in het gen** dat de informatie (de '*handleiding*') bevat die nodig is voor de aanmaak van stollingsfactor VIII (hemofilie A) of stollingsfactor IX (hemofilie B). Door die wijziging in het gen wordt er **geen of (te) weinig stollingsfactor aangemaakt**, omdat de cellen in de lever geen of onvoldoende juiste informatie (de '*handleiding*') hebben om de stollingsfactor te maken.³

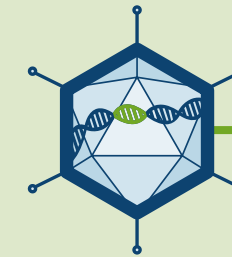
Tot nog toe werd aan deze patiënten stollingsfactor VIII of IX toegediend **via inspuitingen**. Op die manier is er voldoende stollingsfactor in het bloed van de patiënt voor een goede bloedstolling.⁴

Gentherapie bij hemofilie heeft tot doel **het stollingsfactortekort te corrigeren** door een juiste, goed werkende kopie van het gen voor stollingsfactor VIII of IX **naar de levercel van de patiënt te brengen**. Op die manier heeft de levercel de juiste informatie (de '*handleiding*') en kan ze **zelf stollingsfactor aanmaken**, gedurende langere tijd.¹ Het lichaamseigen gen met de mutatie (die de hemofilie heeft veroorzaakt) wordt niet vervangen en niet gewijzigd of gecorrigeerd.

Om het goed werkende gen in de levercel te brengen, is een geschikt vervoermiddel nodig ('een koerier'). Dit noemen we **een drager of vector**.⁵ De meest doeltreffende vectoren voor gentherapie, op dit moment, zijn vectoren waarbij het correcte gen verpakt zit in het omhulsel van een niet-ziekmakend virus. Het virus zelf is onschadelijk gemaakt, waardoor het geen infectie kan veroorzaken en zich ook niet kan vermenigvuldigen.

Bij hemofilie is de meest bestudeerde en meest vooruitstrevende gentherapie die waarbij het **adeno-geassocieerd virus (AAV) wordt gebruikt als drager (vector)**. Dit is een onschadelijk virus waarvan er meerdere types zijn die worden aangegeven met een nummer: AAV1, AAV2, AAV3... tot AAV12.⁶ De subtypes AAV5 en AAV8 worden goed opgenomen in de lever en worden gebruikt bij hemofilie.⁶

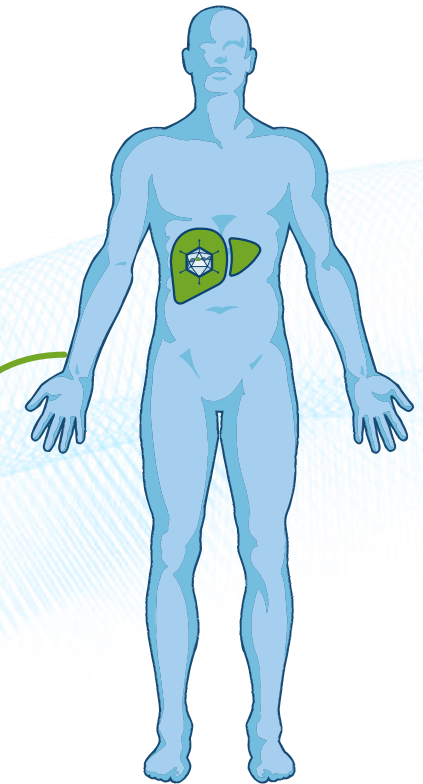
16



Vector

Leeggemaakt en onschadelijk virus
= 'een koerier'

17



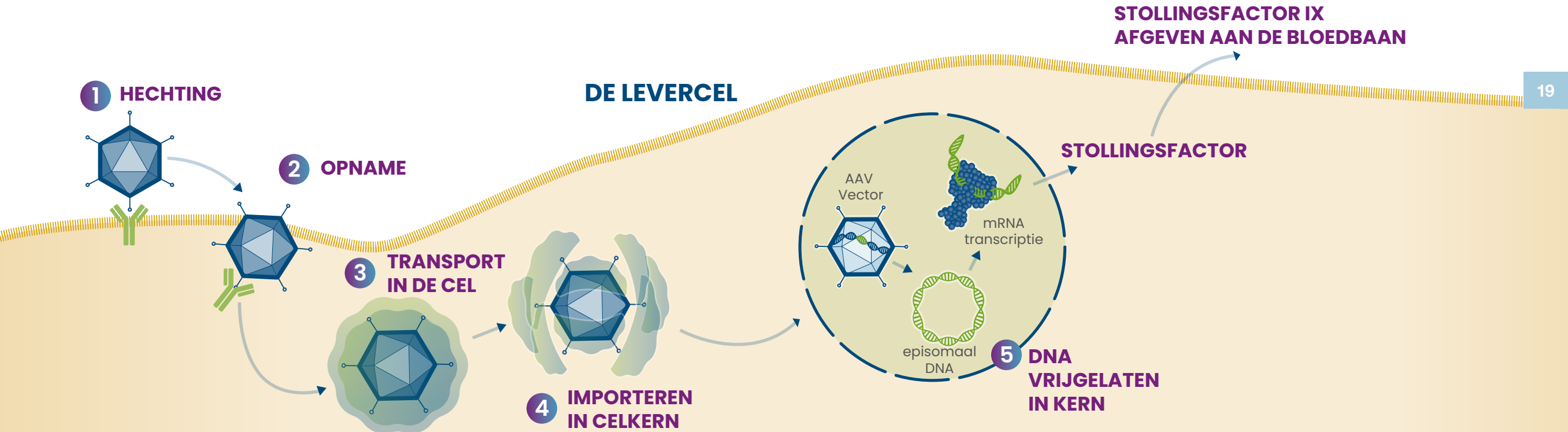
Deze adeno-geassocieerde virussen (AAV) komen in de vrije natuur voor. Bij het ontwikkelen van gentherapieën, maken farmaceutische bedrijven deze AAV-virussen kunstmatig na, of met een kleine variatie. Ze worden dan **recombinante AAV-vectoren** of **rAAV** genoemd. Ook worden er **technische verbeteringen** aangebracht, zodat de AAV-vectoren bijvoorbeeld enkel door de levercellen kunnen worden opgenomen en niet door bijvoorbeeld maag-of spiercellen.⁵

Naast virus-vectoren kunnen bij gentherapie ook dragers of vectoren gebruikt worden die geen virus zijn. Deze worden niet in deze brochure besproken.⁷

Stappenplan gentherapie:

- Het correcte, goed-werkende gen voor stollingsfactor IX wordt kunstmatig nagemaakt. Het gebruikte gen werd lichtjes gewijzigd opdat de stollingsfactor IX, die de lever nadien zelf aanmaakt, een hogere activiteit zou hebben. Door deze verbetering wordt het toegediende gen het **Padua-FIX gen** genoemd.⁸

- Dit Padua FIX-gen wordt dan **in de recombinant gemaakte AAV-vector geplaatst**. Wanneer zo'n rAAV-vector-met-gen wordt toegediend aan de patiënt, wordt deze vector opgenomen door de levercellen.⁹ De wand van de virusvector wordt afgebroken en het gen wordt naar de celkern gebracht, zo heeft de celkern de **informatie om stollingsfactor IX te maken**.⁶
- De vector-met-gen wordt zo gemaakt dat ze **niet in andere cellen bv. huid-, hart- of hersencellen wordt opgenomen**.⁹ De vector komt ook niet in spermacellen, waardoor de ziekte hemofilie zelf wel nog wordt overgedragen naar de volgende generatie.⁵





Bij gentherapie wordt een **zeer groot aantal AAV-vectoren toegediend**. Het eigen FIX-gen van de persoon met hemofilie, blijft in de celkern en wordt niet aangeraakt.⁹

Een voordeel van de AAV-vector is dat die **niet tot nauwelijks het genetisch materiaal (DNA) van de patiënt aantast** en daar dus geen schade kan veroorzaken (zoals het beschadigen of activeren van andere genen).⁹ De AAV-vector met het gen vormt een soort eilandje in de celkern van de persoon met hemofilie en blijft gescheiden van de persoon zijn eigen DNA. Dit wordt ‘*episomaal*’ genoemd.

Het risico dat het gen in het eigen DNA van de patiënt ‘*kruipt*’ (dit heet ‘*integratie*’) is echter niet onbestaand.^{10,11} Dit komt sporadisch voor en momenteel is nog niet duidelijk geweten wat daarvan de gevolgen zouden zijn. Het risico op integratie neemt toe met de tijd dat de vector aanwezig is in het lichaam.^{9,12} Hoelang het aanwezig en dus actief blijft, is nog niet gekend. Hierover lees je meer bij vraag 5.2.2 en vraag 6 over de lange termijn risico’s.

3. **WAT IS HET DOEL VAN EEN BEHANDELING MET HEMOFILIE B-GENTHERAPIE?**



Zelf langdurig stollingsfactor aanmaken om bloedingen te voorkomen.¹



Stollingsconcentraatbehandeling stoppen.²

Gentherapie zorgt ervoor dat het lichaam **zelf stollingsfactor kan aanmaken**, omdat het daarvoor de juiste informatie (de '*handleiding*') draagt. Die informatie komt van het correcte gen voor FIX. Dit correct werkende gen is een **kunstmatig nagemaakte en zelfs verbeterde kopie** van het natuurlijk voorkomend FIX-gen.⁶ Het doel van de eenmalige toediening van gentherapie is de lever toe te laten zelf stollingsfactor te maken gedurende lange tijd, zonder de hoge pieken en de lage dalwaarden bij profylactische behandelingen met stollingsfactor.¹¹ Op die manier kan de gentherapie het aantal spontane bloedingen verminderen en is het **niet meer nodig om regelmatige inspuitingen met stollingsfactorproducten toe te dienen**.¹³ Afhankelijk van de bereikte factor IX-waarde kan toedienen van factorconcentraat nog nodig zijn bij een heelkundige ingreep of ongeval.⁶



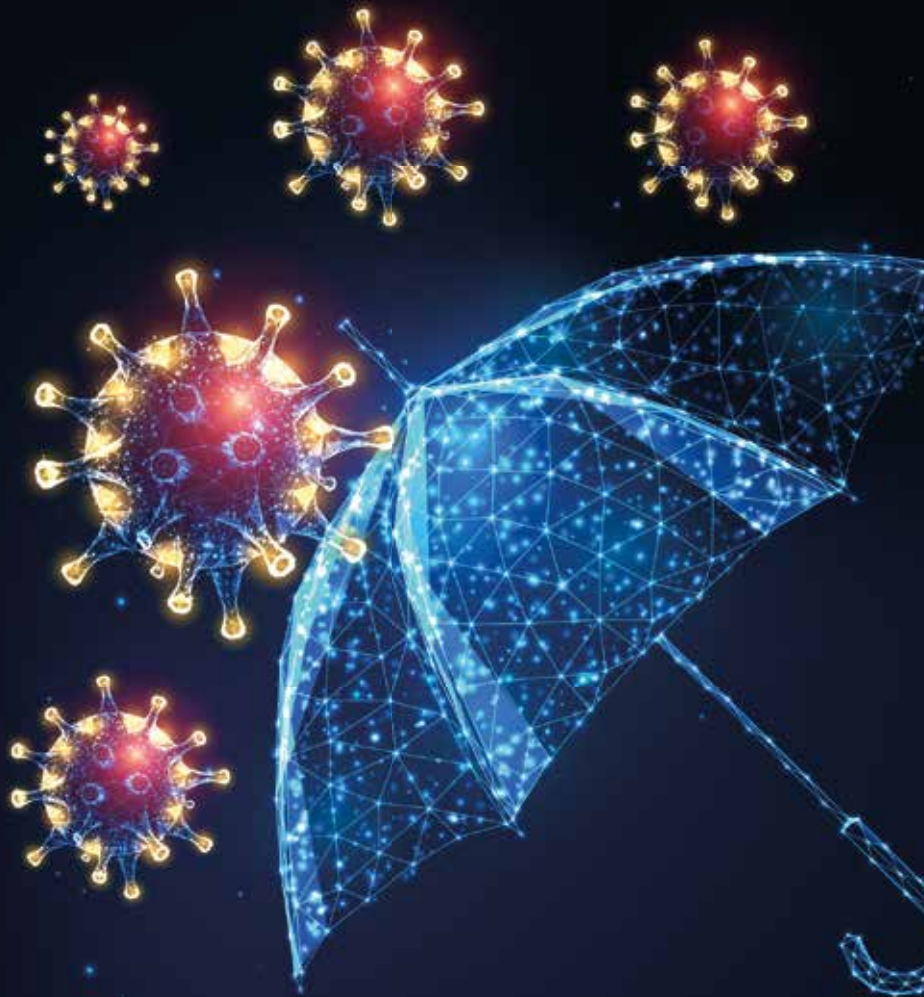
Meer weten over wat u kan verwachten van gentherapie na de toediening? **Ga naar vraag 10 'wat mag ik verwachten'?**



4. WERKT GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE ALTIJD EN BIJ ELKE PATIËNT?

In de studies bij hemofiliepatiënten, die werden uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van verschillende gentherapieën voor hemofilie B te onderzoeken, werden **grote verschillen in bereikte stollingsfactor gezien** bij de deelnemende patiënten.¹⁴ De meeste patiënten hadden niet langer een profylactische behandeling nodig nadat gentherapie was toegediend en ze hadden **geen of bijna geen bloedingen meer**. Bij sommige patiënten daarentegen, was er niet zo'n grote aanmaak van stollingsfactor-IX waardoor ze nog FIX moesten toedienen en enkele bloedingen hadden.^{3,15} Het is momenteel niet mogelijk om te voorspellen bij welke patiënten er een voldoende of goede aanmaak van stollingsfactor zal zijn en bij welke patiënten niet.¹⁶ Ook is nog niet geweten waarom de ene patiënt wel een stollingsfactorgehalte van bijvoorbeeld 35 % heeft en de andere niet.¹⁷⁻¹⁹

Het **eigen afweersysteem van de patiënt** kan er ook voor zorgen dat AAV-gentherapie niet voor iedereen geschikt is.



AAV is een virus dat voorkomt in de vrije natuur en veel mensen zijn al in contact gekomen met dit onschadelijke virus, waardoor ze **antilichamen tegen AAV** hebben.¹² Als de patiënt veel antilichamen heeft tegen die AAV-vector, is het mogelijk dat de AAV-gentherapie niet doeltreffend is bij hem.¹² Van zodra het gentherapieproduct in het lichaam wordt herkend door het afweersysteem, kunnen de antistoffen de AAV-vectoren aanvallen en vernietigen.²⁰ Daardoor raken de toegediende FIX-genen (de 'handleidingen'), die in die vectoren zaten, niet in de levercellen. Dit hoeft echter niet altijd een slechte invloed te hebben. In studies met een hemofilie B AAV5-gentherapie werd gezien dat bij patiënten die een matige of relatief lage hoeveelheid antistoffen hadden tegen de AAV5-vector, er **geen opmerkelijke invloed was op de doeltreffendheid** van de gentherapie.²¹ Bij de klinische studies van andere gentherapieën die worden ontwikkeld, mochten patiënten die antistoffen hadden tegen de AAV-vector, niet deelnemen.²²

De doeltreffendheid en veiligheid van hemofilie B-gentherapie werd tot nog toe enkel onderzocht bij patiënten die **geen inhibitoren of remmers tegen stollingsfactor IX hebben of gehad hebben**.¹⁶ Gentherapie wordt daarom voorlopig nog niet aangeboden aan patiënten met FIX-inhibitoren.

5. HOE VEILIG IS GENTHERAPIE ?

Er zijn nog zeer weinig gegevens over de veiligheid van gentherapie op de lange termijn (na jaren).¹⁶ De veiligheid van de AAV-vector, op korte termijn, hangt onder andere af van hoe het afweersysteem van het lichaam reageert op het virus. Wanneer stukjes van de AAV-vector worden herkend door het afweersysteem van de patiënt, kan het de levercellen aanvallen, die de gentherapie hebben opgenomen. Het precieze mechanisme hiervan is nog niet duidelijk. Zo'n aanval tegen levercellen, veroorzaakt **een leverreactie of lichte ontsteking van de lever** en kan gepaard gaan met een vermindering of verlies van de doeltreffendheid van de gentherapie.^{6,22}

In de klinische studies werd deze bijwerking vastgesteld bij sommige patiënten en sommige van hen kregen een tijdelijke kuur met corticosteroïden ('cortisone')²³: dit zijn medicijnen die de afweer onderdrukken en zo de afbraak van cellen waarin de virale vector zit, kunnen tegengaan. In een andere klinisch studie moesten alle patiënten onmiddellijk na de toediening van de gentherapie starten met corticosteroïden.²⁴

Omdat deze leverreactie een gekend risico is, worden **levertesten** gedaan vóór de toediening van gentherapie.^{6,22}

Meer weten hierover?

Ga naar 9.6.2 Gezonde, goedwerkende lever hebben



Daarnaast is het ook mogelijk dat het FIX-gen in het virusomhulsel **in het eigen genetisch materiaal (het DNA) van de patiënt terechtkomt**.^{7,22} DNA komt voor in de celkern van elke cel in het lichaam. Er bestaat een klein risico dat het gen daar andere genen beschadigt of activeert, wat op lange termijn tot kwaadaardige aandoeningen zou kunnen leiden.^{10,22}

Het is hierom zeer belangrijk om patiënten die behandeld zijn met gentherapie, gedurende zeer lange tijd goed op te volgen⁷. Vóór wordt beslist om gentherapie te ondergaan, zal de patiënt uitgebreid onderzocht worden om te kijken of hij risicofactoren heeft op leverkanker (zoals bijvoorbeeld hepatitis C virusinfectie, hepatitis B virusinfectie, leverfibrose of levercirrose, gevorderde leeftijd, familiale aanleg, chronisch alcoholmisbruik, suikerziekte, ...) ²⁵ of een andere kwaadaardige aandoening en geschikt is om deze behandeling te ondergaan.

28

Meer weten over de staat van de lever voor toediening?

Ga naar 9.6.2 Gezonde, goedwerkende lever hebben



Een ander **mogelijk risico** is dat de gentherapie niet goed werkt en er bloedingen optreden omdat de levercellen **onvoldoende stollingsfactor aanmaken**, bijvoorbeeld door een immuunreactie tegen de AAV-vectoren.²⁶ Immuunreacties worden opgewekt door antistoffen.



Wil je meer weten over antistoffen?

Bekijk dan 5.1.2. Het ontwikkelen van antilichamen en 9.6.1 Antilichamen tegen de virale vector?

Wanneer er heel **veel stollingsfactor** wordt aangemaakt door de levercellen, kan de hoeveelheid stollingsfactoractiviteit in het bloed te hoog worden (hoger dan normaal) en is er een **risico op bloedklontervorming** (trombose, embolie, trombo-embolie).^{14,22}

29



Er is een mogelijk risico dat de AAV-vectoren in het sperma van de behandelde patiënt komen en worden **doorgegeven aan de baby**. Het is niet gekend of de AAV-vectoren wel degelijk worden doorgegeven aan het ongeboren kind, en het is ook niet duidelijk wat de gevolgen voor de baby zouden kunnen zijn.²⁷



Omwille van dit mogelijke risico, kan gevraagd worden aan de patiënt en zijn vrouwelijke partner die kinderwens hebben, om gedurende een bepaalde tijd na de toediening van de gentherapie, anticonceptie te gebruiken en niet zwanger te worden.⁶



Tijdens of na de toediening van de gentherapie kan de patiënt last hebben van misselijkheid, vermoeidheid, duizeligheid, koorts en hoofdpijn. Een ander gekend risico is een **overgevoelighedsreactie** tijdens de toediening.²⁶

Hierboven werden risico's vermeld die gekend zijn en die mogelijk kunnen optreden. Daarnaast ontbreekt er nog informatie over de veiligheid van gentherapie bijvoorbeeld bij patiënten met **ernstig leverlijden of bij vrouwelijke patiënten**.^{14,22,26} De producenten van deze gentherapieën en de artsen werken samen om zoveel mogelijk kennis op te doen over de veiligheid van gentherapie, door veiligheidsgegevens te verzamelen gedurende lange tijd.



Omwille van deze mogelijke overgevoelighedsreactie moet gentherapie toegediend worden in het **hemofiliebehandelcentrum**, in aanwezigheid van opgeleid personeel en materiaal om een toedieningsreactie te behandelen.²⁸



5.1. Wat zijn de bijwerkingen van hemofilie B gentherapie?

5.1.1. De **meest voorkomende bijwerkingen** die werden gerapporteerd door de patiënten die deelnamen aan de klinische studies met hemofilie B-gentherapie waren hoofdpijn, stijging van sommige leverfunctietesten (ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartaat aminotransferase eventueel andere) en griepachtige klachten na de toediening. Ook duizeligheid en misselijkheid, vermoeidheid, koorts en malaise werden gemeld. Huidreacties op de plaats van de injectie, netelroos, jeukende ogen, lichte koorts en een overgevoeligheidsreactie werden gerapporteerd.^{18,21,24}



5.1.2. Het ontwikkelen van **antilichamen** tegen onderdelen van de recombinante AAV-vector, zoals het vectoromhulsel en/of het recombinante FIX-gen. De antilichamen die het lichaam aanmaakt tegen bv. het vectoromhulsel kunnen de werking van de gentherapie verhinderen en dus de aanmaak van FIX door de levercellen verminderen. Deze antilichamen worden ‘*neutraliserende antilichamen*’ genoemd omdat ze de werking van de gentherapie, namelijk **het in de levercel brengen van het FIX-gen, neutraliseren of verhinderen**. Antilichamen kunnen ook ‘niet-neutraliserend’ zijn en geen negatieve invloed hebben op de doeltreffendheid van de toegediende gentherapie, maar hierover is nog weinig geweten.²⁹

In de studies werd gezien dat het ontwikkelen van antistoffen geen klinisch voelbare symptomen veroorzaakt bij de patiënt, maar dat bij sommige patiënten enkele bloedwaarden die de werking van de lever weerspiegelen, gestegen waren.^{18,21,24,31} De antilichamen kunnen wel worden opgespoord in het bloed, maar het opvolgen van de leverwerking is belangrijker. **Regelmatige controle en bloedafnames na de toediening van de gentherapie** zijn daarom belangrijk. Alhoewel het ontwikkelen van antilichamen meestal zonder symptomen verloopt, kan het aangewezen zijn om de antilichaam-productie in te perken met immuunreactie-onderdrukkende middelen zoals bv. corticosteroiden. Dit kan gedaan worden om de duurzaamheid en werkingsduur van gentherapie te bevorderen.



Meer uitleg over antilichamen?

Ga naar 9.7.1 Antilichamen tegen de virale vector?



5.1.3. Ontsteking van/in de lever. Deze ontsteking wordt veroorzaakt door een **reactie van het immuunstelsel** tegen de toegediende ‘vreemde’ AAV-vectoren met het gen erin. Deze ontsteking verloopt vaak zonder klinische symptomen en kan opgespoord worden door het bepalen van levertesten door middel van een bloedafname. In de fase 3 studie met etranacogene dezaparvovec bij 54 patiënten hadden 11 patiënten een stijging van de leverfunctietest ALT (alaninetransaminase), bij één patiënt werd de ALT-stijging 2x vastgesteld. 9 patiënten werden hiervoor behandeld met corticosteroiden, zonder ernstige bijwerkingen. De gemiddelde duur van de behandeling met corticosteroiden was 79.8 dagen (spreiding: van 51 tot 130 dagen).

Het FIX-gehalte bij deze **11 patiënten met een verhoogde ALT-waarde** was lager (21.6%, 20.3%, 18.1%, en 18.4% op 6, 12, 18 en 24 maanden na de gentherapie-toediening, respectievelijk) dan bij patiënten die deze ALT-stijging niet hadden (42.4%, 45.6%, 41.9% en 40.6% na 6, 12, 18 en 24 maanden). Het gemiddeld aantal bloedingen per jaar tussen 7 en 24 maanden na de gentherapie-toediening was 0.8 bij patiënten met en 1.1 bij patiënten zonder deze leverontsteking.³⁸

In de **fase 3 studie met een andere gentherapie** hadden 12 van de 45 patiënten (26.7%) een verhoging van de leverfunctietest ALT. 28 van de 45 patiënten (62.2%) kregen minstens 1 dosis corticosteroiden omwille van verhoogde ALT-waarden. De gemiddelde duur van de corticosteroid-behandeling was 107.5 dagen (spreiding: 41-228 dagen). Geen enkele patiënt nam nog corticosteroiden 1 jaar na de toediening van de gentherapie.¹⁵

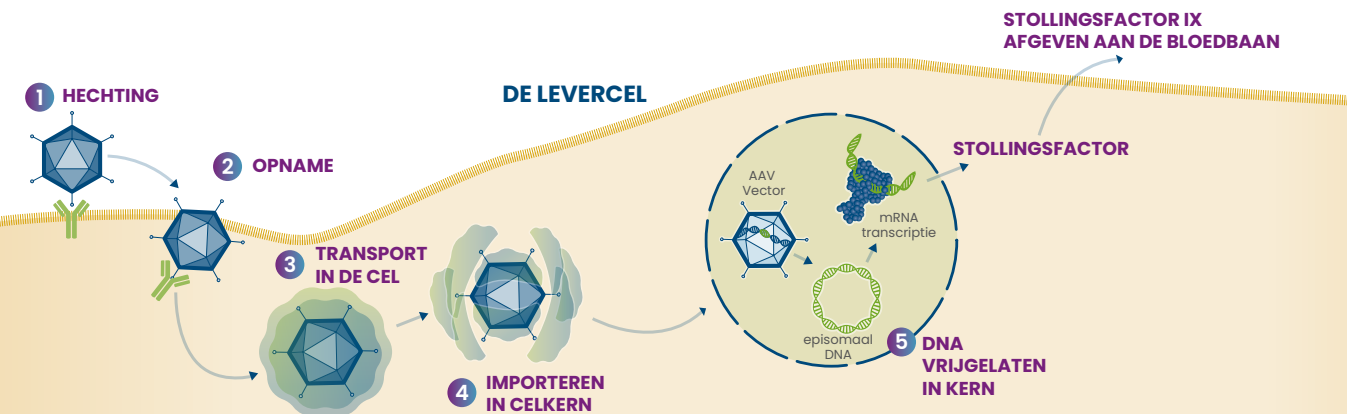
5.2. Zijn er risico's verbonden aan een behandeling met gentherapie?

5.2.1. Trombo-embolische voorvallen door een te hoog FIX-gehalte? Patiënten met hemofilie (B) hebben, in vergelijking met de algemene bevolking, een lager risico op trombo-embolische voorvallen (bv bloedklontervorming in de longen of een diepe veneuze trombose in het been) door het aangeboren defect in de bloedstolling. Het verhelpen van de hemofilie-symptomen door de stollingsfactor IX activiteit te herstellen kan de patiënt blootstellen aan mogelijke trombo-embolieën, net zoals bij mensen zonder hemofilie. Bij hemofilie B-patiënten met vooraf bestaande risicofactoren voor trombo-embolie (zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cardio-metabole ziekten, aderverkalking, hoge bloeddruk, suikerziekte, gevorderde leeftijd), kan het risico op trombo-embolische voorvallen groter zijn. In de klinische studies met de hemofilie B gentherapie etranacogene dezaparvovec werden geen trombose of embolieën gemeld. In deze studies werden ook geen abnormaal hoge FIX-gehalten gezien.²¹ Ook in de fase 3 klinische studie met fidanacogene elaparvovec werden geen tromboses gerapporteerd in de 2 jaar na toediening van het geneesmiddel.



5.2.2. Het krijgen van een kwaadaardige aandoening, bijvoorbeeld leverkanker of een andere kanker? Op dit moment is het niet geweten of een behandeling met AAV-gentherapie kan leiden tot het ontwikkelen van een kwaadaardige ziekte, zoals bijvoorbeeld leverkanker (hepatocellulair carcinoma). Daarom is het belangrijk dat patiënten die gentherapie krijgen, gedurende jaren opgevolgd worden door hun behandelend arts en het hemofilieteam. Patiënten die een verhoogd risico hebben op leverkanker (door hepatitis C of B, leverfibrose of niet-alcoholische leververvetting) moeten regelmatig een echografie van de bovenbuik en bloedonderzoeken (voor de bepaling van alfa-foetoproteïne) ondergaan.^{10,14,22}

Van waar komt dit risico? Bij AAV-gentherapie wordt een gen in een drager (de vector) naar de levercel gebracht. Het gen wordt dan afgegeven aan en opgenomen in de levercel. In de cel blijft het gen in een apart eilandje en integreert het niet in het genetisch materiaal van die cel zelf.



6. IS ALLES AL GEKEND OVER GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE?

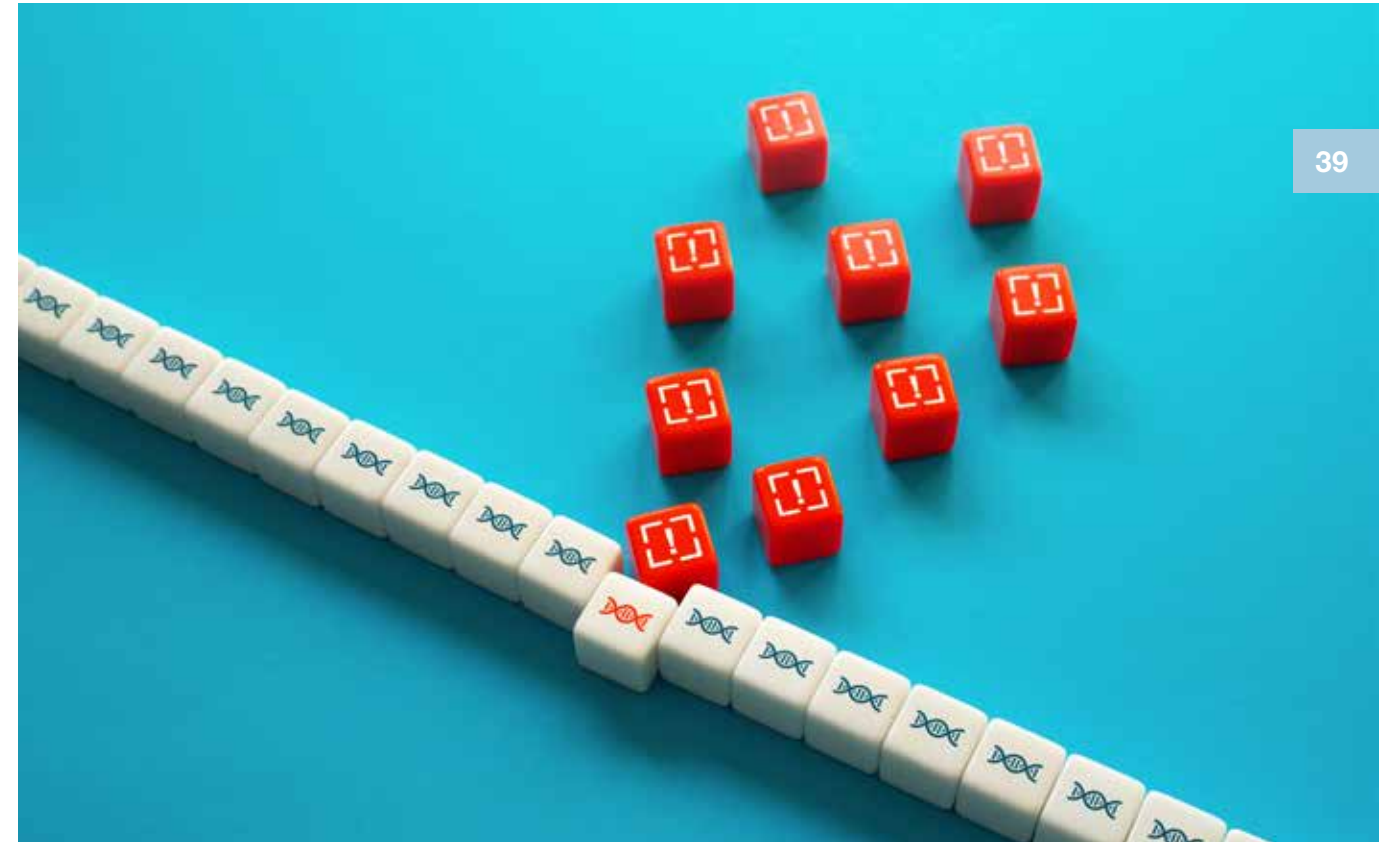
Neen, de veiligheid op lange termijn en doeltreffendheid van de recentste hemofilie-gentherapieën zijn nog niet gekend. De eerste patiënten die deelnamen aan klinische studies, kregen gentherapie nu ongeveer 6 jaar geleden. Er zijn wel al veiligheidsgegevens bij patiënten die langer geleden hemofilie B gentherapie ondergingen, maar zij werden niet behandeld met de nieuwe gentherapieproducten.

Wat is nog niet gekend over AAV-gentherapie bij hemofilie in 2023?¹⁶

- **De veiligheid op lange termijn:** AAV-vectoren worden gebruikt bij gentherapie voor hemofilie omdat ze geen infectieziekten veroorzaken bij mensen en omdat ze niet of nauwelijks terechtkomen (integreren) in het genetisch materiaal (in het DNA) van de patiënt. Toch is er een mogelijk risico op zeldzame integratie in het DNA van de patiënt, wat op langere termijn zou kunnen leiden tot kwaadaardige ziekten. Hoe vaak dit precies gebeurt, is onbekend. Ook het langetermijneffect op de lever is nog niet gekend.¹⁶
- **De doeltreffendheid op langere termijn:** momenteel kan nog niet voorspeld worden bij wie de gentherapie doeltreffend zal zijn en hoe lang de doeltreffendheid zal aanhouden. De patiënt moet er rekening mee houden dat er een kans is dat de gentherapie faalt. Het is ook niet duidelijk welke de impact zal zijn op bijvoorbeeld pijn, gewrichtspijn en mobiliteit.¹⁶
- **De psychologische, sociale en familiale impact.** In de klinische studies met gentherapie bij hemofiliepatiënten werd gezien dat gentherapie een grote invloed had op het psychologisch welbevinden van sommige patiënten.

Het plots wegvallen van de profylactische behandeling, de gewonnen vrijheid om niet aan de behandeling te moeten denken na al die jaren (flacons meenemen op weekend of op vakantie), er op leren vertrouwen dat het factorgehalte hoog genoeg is, enz. ... De aanpassing aan dit nieuwe leven, ook voor partner en familieleden, was voor een aantal patiënten confronterend en uitdagend.¹⁶

- **Hoe de patiënt het hele proces** (informatievergaring, voorbereidende onderzoeken, de behandeling en de opvolging) **ervaart** en omgaat met het mogelijke optreden van bijwerkingen.¹⁶





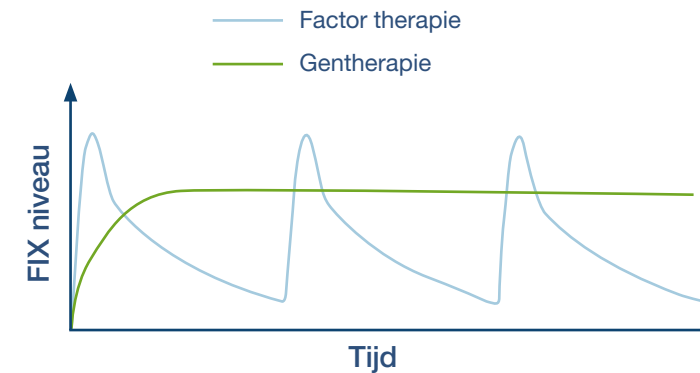
Wat al gekend is over gentherapie bij hemofilie in 2023:¹⁶

- Gentherapie voor **hemofilie A en B** is mogelijk
- Gentherapie resulteert in de aanmaak van **stollingsfactor FVIII of FIX** door het lichaam van de patiënt zelf, waardoor er een afname is van het aantal bloedingen en profylaxe gestopt kan worden
- Er zijn **meerdere redenen** waarom een patiënt niet in aanmerking komt (leeftijd, gezondheidstoestand van de lever, FIX-inhibitoren, andere ernstige ziekten naast de hemofilie...)
- **Corticosteroïd-behandeling** ('cortisone') is vaak nodig gedurende weken tot maanden
- **Regelmatige langetermijn opvolging** is noodzakelijk
- Bepaalde **bependingen** worden opgelegd (alcoholgebruik, tijdelijke anticonceptie...)

7. WELKE ZIJN DE VOORDELEN EN DE NADELEN VAN AAV-GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE B?

7.1. De voordelen van AAV-gentherapie zijn:

- De mogelijkheid om een **stabiel FIX-gehalte** te hebben gedurende lange tijd, na één enkele toediening van de gentherapie.¹⁰



- De mogelijkheid om FIX-gehalten te hebben die overeenkomen met **milde hemofilie (5-40%)** of zelfs normaal kunnen zijn ($\geq 50\%$) gedurende lange tijd, waardoor het risico op bloedingen kleiner is dan wanneer het FIX-gehalte lager is.¹⁰
- De mogelijkheid om **profylactische FIX-behandeling te stoppen**, gedurende lange tijd.¹⁰
- De mogelijkheid om een leven te lijden met **minder beperkingen**, bv. in de keuze van sport, bij het reizen, ...
- De mogelijkheid om een **betere levenskwaliteit** te hebben en om niet meer voortdurend rekening te moeten houden met de aandoening.³

7.2. De nadelen van de huidige AAV-gentherapie zijn:

1,6,10-12,14,16,17,22,26,29,30

- Het is momenteel nog niet geweten **hoelang** de AAV-gentherapie doeltreffend zal blijven.²²
- De patiënt kan **bijwerkingen** ondervinden, al tijdens of in de eerste periode na de toediening, maar ook nog maanden of jaren later. Langdurige opvolging in het hemofilie behandelcentrum is daarom nodig.
- Levensstijl **beperkingen** kunnen opgelegd worden. Om de gezondheid van de lever zo goed mogelijk te behouden, kan gevraagd worden om geen alcohol te nuttigen gedurende een bepaalde periode na toediening van het geneesmiddel. Ook het gebruik van bepaalde geneesmiddelen en andere middelen (bv kruidengeneesmiddelen) die eerder belastend zijn voor de lever, kan worden afgeraden. Daarnaast wordt aangeraden om een eventuele kinderwens tijdelijk uit te stellen.
- Opvolgen van de patiënt: tijdens de eerste maanden na de toediening kan de **opvolging intensief** zijn (herhaalde bloednames om de



werking van de lever te bepalen, herhaaldelijk bepalen van het FIX-gehalte...). Maar ook na die eerste periode moet de patiënt goed opgevolgd worden om de veiligheid en doeltreffendheid gedurende jaren op te volgen.

- AAV-gentherapie kan **slechts éénmaal** worden toegediend. Eens toegediend, kan deze behandeling niet worden stopgezet of uitgeschakeld.
- Er zijn nog maar **weinig gegevens** over de veiligheid van de AAV-gentherapie over verschillende jaren na de toediening. Met behulp van lange termijn studies probeert men dit voor de toekomst in kaart te brengen.

8. MAG IK ZELF BESLISSEN OF IK MET GENTHERAPIE BEHANDELD WORD?

Je arts en het hemofilieteam zullen je informeren over gentherapie. Indien je gentherapie wil ondergaan, zullen verschillende onderzoeken (onder andere bloednames) gebeuren om te kijken **of je in aanmerking komt voor hemofilie B gentherapie**.

Als je na het bekijken van alle voorwaarden een kandidaat bent voor gentherapie, **beslis je natuurlijk zelf** (in overleg met het hemofilieteam) of je deze behandeling ook echt wil.



9. KOM IK IN AANMERKING VOOR DEZE BEHANDELING?

Kan elke hemofilie B- patiënt gentherapie krijgen?

Neen, voorlopig is gentherapie enkel onderzocht voor volwassen patiënten ouder dan 18 jaar met ernstige tot matig ernstige aangeboren hemofilie B zonder voorgeschiedenis van FIX-inhibitoren. Niet elke hemofilie B patiënt komt in aanmerking. Meer **informatie over de geschiktheid voor hemofilie B-gentherapie** vind je hieronder.¹



46

9.1. Welke patiënten zijn geschikt om hemofilie B-gentherapie te krijgen?

9.1.1. Ernst van de hemofilie. De doeltreffendheid en veiligheid van hemofilie gentherapieën werd onderzocht bij patiënten met ernstige hemofilie (stollingsfactorgehalte $< 1\%$) en bij patiënten met matig-ernstige hemofilie (stollingsfactorgehalte $\leq 2\%$).^{17,18,21,24} Dat wil niet zeggen dat gentherapie niet zal werken bij patiënten met matige of milde hemofilie, maar het werd niet onderzocht.

9.1.2. Hemofilie B-patiënten die geen remmer of inhibitor hebben (gehad) tegen stollingsfactor IX. De doeltreffendheid en veiligheid van hemofilie gentherapie werd tot nog toe enkel onderzocht bij patiënten die geen inhibitoren of remmers tegen stollingsfactor IX hebben of gehad hebben. Het gebruik van gentherapie bij patiënten met FIX-inhibitoren is daarom ongekend en niet aangewezen.¹

9.1.3. Waarom enkel volwassen patiënten van 18 jaar of ouder? In de studies die werden gedaan om de veiligheid en doeltreffendheid van verschillende hemofilie B-gentherapieën te onderzoeken bij mensen, werden enkel volwassen mannelijke patiënten opgenomen. Bij jongeren en kinderen onder de 18 jaar werd hemofilie B gentherapie nog niet onderzocht.¹ Bij kinderen en jonge adolescenten delen de levercellen nog waardoor het effect van de gentherapie minder groot zou zijn en/of sneller zou afnemen.⁶

9.1.4. Zal gentherapie ooit ook bij hemofiliepatiënten jonger dan 18 jaar kunnen worden toegediend? Dat is momenteel nog niet duidelijk en vereist verder onderzoek. Tot nog toe werden kinderen niet onderzocht in de klinische studies naar gentherapie bij hemofilie. Bij kinderen tot 10-12 jaar groeit de lever nog en delen de levercellen. De toegediende AAV-vector in een levercel deelt niet mee.

47

Daardoor zouden er na een tijd veel nieuwe levercellen zijn waarin geen AAV-vector met het goedwerkende FIX-gen zit. Die levercellen zullen daardoor geen FIX-stollingseiwit aanmaken. Het effect en de doeltreffendheid van de gentherapie zou daardoor afnemen.^{1,6,10}

9.1.5. Zullen er klinische studies komen om de veiligheid en doeltreffendheid van gentherapie bij min 18-jarigen te onderzoeken? Wanneer zal dat zijn? Farmaceutische bedrijven worden aangespoord om de veiligheid en doeltreffendheid van hun gentherapie ook te onderzoeken bij kinderen en/of jongeren. Bovendien zoeken ook artsen en onderzoekers naar mogelijkheden om gentherapie te kunnen aanbieden aan kinderen en jongeren. In China is momenteel een studie bezig waarin een hemofilie B gentherapie onderzocht wordt bij jongeren tussen 12 en 18 jaar ([NCT05709288](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709288), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709288>). Zulke studies zullen ook in Europa worden uitgevoerd.



9.2. Ben ik niet te oud om gentherapie te krijgen?

In de studies met één bepaalde gentherapie (etranacogene dezaparvovec) werden 7 hemofilie B-patiënten ouder dan 65 jaar behandeld (waarvan 1 patiënt 75 jaar was bij de start van de studie). Zeven is echter geen groot aantal en daarom zijn er weinig gegevens beschikbaar.^{21,31} In de studies met andere gentherapie-producten (fidanacogene dezaparvovec, verbrinacogene setparvovec) werd 65 jaar als maximale leeftijd bepaald of namen geen 65-plussers deel aan de studie waardoor er geen ervaring is bij ouderen.²⁴ Je arts zal samen met jou de voordelen en risico's van gentherapie afwegen. Of je geschikt bent voor deze behandeling, hangt bijvoorbeeld ook af van eventuele andere ziekten waarmee je te kampen hebt.

9.3. Ik heb hepatitis C/hepatitis B gehad. / Ik ben HIV-positief. Kan ik gentherapie krijgen?

Patiënten met een chronische infectie die niet onder controle is, krijgen best geen gentherapie. Of hemofilie B-patiënten met een genezen hepatitis C of hepatitis B-infectie in aanmerking komen voor gentherapie, hangt onder andere af van de gezondheid van hun lever. Je arts zal je hier meer informatie over geven.^{1,6} In sommige klinische studies met de AAV-gentherapieën werden HIV-patiënten toegelaten.⁶



Meer informatie? Zie 9.6.2 Gezonde, goedwerkende lever hebben

9.4. Als ik nu niet in aanmerking kom, kan ik dan later wel nog in aanmerking komen voor gentherapie?

Dat hangt af van de reden(en) waarom je nu niet in aanmerking komt. Je arts en het hemofilieteam zullen dit met je bespreken.

9.5. Ik heb een verminderde immuniteit. Mag ik met gentherapie behandeld worden?

Hemofilie B gentherapieën werden niet onderzocht bij patiënten met een verminderde immuniteit. Je arts is het best geplaatst om te beoordelen of je gentherapie en de eventuele corticosteroïden-behandeling kan ondergaan.

50

9.6. Zijn er nog andere voorwaarden waaraan ik moet voldoen?

Ja, je arts en het hemofilieteam zullen met jou nagaan of jij een geschikte kandidaat bent om gentherapie te ondergaan:

9.6.1. Antilichamen tegen de virale vector. Wanneer de patiënt die gentherapie zou willen krijgen, te veel antistoffen heeft tegen de virale vector van de gentherapie, kunnen die antistoffen tot gevolg hebben dat de gentherapie minder of zelfs niet doeltreffend is. Er zijn verschillen tussen de onderzochte gentherapieën voor hemofilie B, hierover zal je behandelteam je informeren. De antistoffen tegen AAV zullen gemeten worden.¹⁰

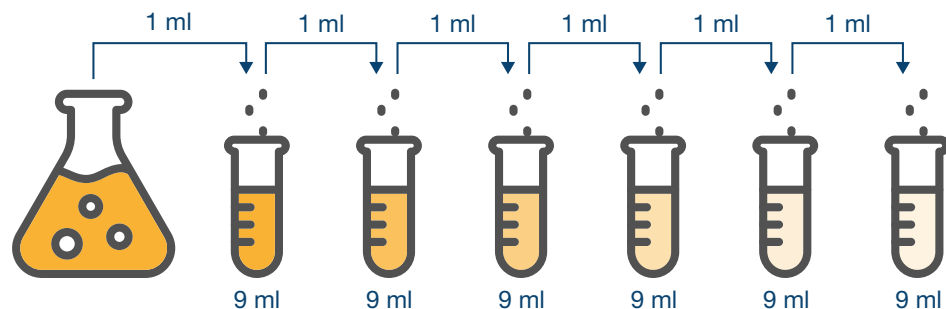
Het meten van de antilichamen of antistoffen tegen de AAV-vector gebeurt door middel van een bloedname. Voor die bloedname kom je naar het ziekenhuis. Ongeveer 3 weken later is het resultaat gekend. Je arts zal het resultaat met je bespreken.⁶



51

Wat is dat precies ‘te veel antistoffen’? In de klinische studies met *etranacogene dezaparvovec* bij 57 volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige hemofilie B, werd een lager FIX-gehalte gezien na de toediening van het geneesmiddel bij patiënten die een AAV5-antistoffentiter van meer dan 1:678 hadden vóór de toediening van de gentherapie. Vervolgens was er de groep van patiënten die minder antistoffen hadden (lager dan de grens van 1:678). Zij hadden een lager FIX-gehalte (mediaan 33.5% na 24 maanden) dan de patiënten zonder antistoffen tegen AAV5 (mediaan 35.4% na 24 maanden).³² Bij andere hemofilie B gentherapie-studies mochten patiënten met AAV-antistoffen niet deelnemen aan de studies.¹⁸

Wat is een antistoffentiter? Om een titer van een stof te bepalen zal men bloed nemen en dit stelselmatig verdunnen. De 'titer' is dan het meest verdunde staal waarin de stof nog aantoonbaar is. De term wordt meestal gebruikt voor antilichamen die worden gemeten met een bepaalde laboratoriumtest (agglutinatiereactie of een andere reactie). De titer wordt vaak uitgedrukt in machten van 10, zoals 1:10, 1:100 of 1:1000. Waarbij 1:10 tienmaal verdund is en 1:100 honderdmaal.



Er zijn ook andere manieren, andere testen, om te bepalen of en hoeveel antistoffen er zijn. Die andere testen zijn gevoeliger en kunnen kleinere hoeveelheden antistoffen opsporen.

Hoe wordt dat gemeten? Een antistoffentiter wordt bepaald in het bloed, een bloedafname volstaat dus.⁶ Dit onderzoek maakt deel uit van de onderzoeken die gebeuren om te kijken of je in aanmerking komt om behandeld te worden met hemofilie B-gentherapie.

Hoe komt het dat we al antistoffen kunnen hebben tegen die AAV- vector? AAV of adeno-geassocieerd virus is een klein, niet-ziekmakend virus dat in de natuur voorkomt en mensen kan infecteren met behulp van een helpervirus

(meestal een adenovirus, vandaar de naam 'adeno-geassocieerd virus' of 'AAV'). Een studie toonde aan dat 5.9% tot 40% van de onderzochte hemofilie A patiënten in Italië, Frankrijk, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk, een infectie doorgemaakt heeft met AAV en daardoor antistoffen tegen AAV heeft.³³

Kan ik zelf iets doen om geen of minder antistoffen tegen AAV te hebben? Neen, dit heb je niet zelf in de hand.

9.6.2. Een gezonde, goedwerkende lever hebben.

Omdat een leverreactie een gekend risico is, worden levertesten vóór de toediening van de gentherapie gedaan om na te gaan of de lever in goede toestand is. Daarbij is het ook voor een optimale doeltreffendheid van de gentherapie belangrijk dat de lever gezond is. In een minder gezonde, minder goed werkende lever, wordt aangenomen dat de doeltreffendheid lager zal zijn.³⁴

Hoe weten we of mijn lever gezond is en goed werkt? De toestand en werking van de lever zal onderzocht worden door de arts.²⁹ Dit gebeurt door middel van een bloedafname die aan verschillende labotesten onderworpen wordt. Het hebben (doorgemaakt) van een virale infectie zoals hepatitis B of C, maar ook alcohol en leververvetting zijn oorzaken van een minder goed werkende lever.³⁴



Na de toediening van de gentherapie worden deze levertesten regelmatig gemeten om een eventuele leverreactie snel op te sporen.^{6,22}

9.6.3. Je gezondheid in het algemeen. Het hebben van andere aandoeningen dan hemofilie B kan een impact hebben op je geschiktheid om gentherapie te ondergaan. Welke andere behandelingen krijg je? Welke geneesmiddelen neem je? Heb je ernstige infecties? Je arts en het hemofilieteam kennen jou en je medisch dossier en zullen je informeren en met je overleggen, zodat je de juiste verwachtingen kan hebben.

In de klinische studies met gentherapie bij hemofiliepatiënten werd gezien dat het ondergaan van gentherapie een grote invloed had op het psychologisch welbevinden van een aantal patiënten. Het plots wegvallen van de profylactische behandeling, de vrijheid om niet aan de behandeling (flacons meenemen op weekend of op vakantie) te moeten denken na al die jaren, erop vertrouwen dat het factorgehalte hoog genoeg is... De aanpassing aan dit nieuwe leven, ook voor partner en familieleden, was voor sommige patiënten confronterend en uitdagend.^{30,35} Je behandelend arts en het hemofilieteam zullen dit met jou en je partner/familieleden/verzorgers bespreken.

9.6.4. Bereid zijn om je aan bepaalde beperkingen te houden. Opdat de levercellen gedurende jaren zelf stollingsfactor IX kunnen aanmaken, is het belangrijk om je lever zo gezond mogelijk te houden. Daarom wordt het gebruik van alcohol en sommige (genees)middelen afgeraden in de eerste periode na gentherapie. Omdat momenteel nog niet gekend is hoelang de vectoren met het FIX-gen in andere lichaamscellen blijven vóór ze worden uitgescheiden, wordt gevraagd om kinderwens en zwangerschap tijdelijk uit te stellen na de toediening van de gentherapie.⁶

9.6.5. Je moet goed geïnformeerd zijn. Het is belangrijk dat je goed geïnformeerd bent over wat wel geweten is over een behandeling met gentherapie, over de risico's van gentherapie en over wat nog niet geweten is. Je arts en het hemofiliebehandelteam zullen je goed informeren over alle aspecten van de behandeling met hemofilie B gentherapie.^{1,29,36} Op die manier kan je de keuze goed overwegen. Daarna zal nagegaan worden of je over voldoende kennis beschikt en zal je geïnformeerde toestemming gevraagd worden alvorens de gentherapie kan worden toegediend. Ook de patiëntenvereniging AHVH (www.ahvh.be/nl) kan informatie bieden.

9.6.6. Je moet je toestemming geven voor de gentherapie. Nadat je voldoende informatie gekregen hebt van je arts en het hemofiliebehandelteam en wanneer besloten werd dat je een geschikte kandidaat bent voor gentherapie, zal je gevraagd worden om je toestemming te geven. Dat is vereist, het gaat immers om een belangrijke beslissing. Het is ook belangrijk om te weten hoe je partner/familieleden/ouders/verzorgers over deze behandeling denken.



9.6.7. Bereid zijn voor langdurige opvolging. Gentherapie is een ingrijpende behandeling waarvan tot nog toe de lange termijn-veiligheid en doeltreffendheid niet volledig gekend zijn. De eerste maanden en eigenlijk tijdens het hele eerste jaar na de toediening zal je behandelend arts en het hemofilieteam je frequent moeten opvolgen om te kijken of en welke bijwerkingen je krijgt, of je FIX-gehalte voldoende hoog is om de profylactische behandeling te kunnen stoppen en om te kijken hoe het met je gaat.⁶

9.6.8. Mogelijke corticosteroïden-behandeling ('cortisone'). Wanneer ontsteking van de lever optreedt, wordt een behandeling met corticosteroïden opgestart. Dit komt niet voor bij alle patiënten, maar het is belangrijk om er rekening mee te houden. De corticosteroïden-kuur duurt gemiddeld enkele weken tot enkele maanden.^{6,22} Corticosteroïden hebben bijwerkingen zoals een mogelijke gewichtstoename, verhoogde bloeddruk, verhoogde bloedsuikerspiegel, humeurschommelingen, spierkrampen, neuropathie en psychische reacties.³⁷

Waarom moet ik nog jarenlang opgevolgd worden?

Hemofilie is een zeldzame ziekte, daarom is het niet makkelijk om de veiligheid en doeltreffendheid van een geneesmiddel te onderzoeken in grote groepen van patiënten gedurende lange tijd. Om de **doeltreffendheid en veiligheid** van gentherapie voor hemofilie op **korte én de lange termijn** te kennen, is het belangrijk om behandelde patiënten jaren op te volgen.²⁶



10. WAT MAG IK VERWACHTEN VAN GENTHERAPIE?

10.1. Ben ik genezen van hemofilie nadat ik gentherapie onderging?

Neen, deze vorm van gentherapie biedt geen genezing: de hemofilie-B mutatie (afwijking) in je genen blijft bestaan. Die mutatie wordt namelijk niet gecorrigeerd omdat de AAV-gentherapie niet aan het eigen gemuteerde FIX-gen sleutelt. AAV-gentherapie brengt een goedwerkend gen naar de levercellen, maar dat gen komt niet in de genen van de patiënt zelf (tenzij in uitzonderlijke gevallen). Op die manier is er ook geen wijziging in bijvoorbeeld de spermacellen, zodat de hemofilie wel nog wordt doorgegeven aan de volgende generatie.¹⁶

Deze gentherapie zorgt ervoor dat de ontvanger zelf factor IX aanmaakt.¹⁰ De patiënt kan wel de indruk krijgen 'genezen' te zijn, wanneer het FIX-gehalte voldoende hoog is om te beschermen tegen bloedingen en de profylaxe gestopt kan worden. Toch blijft het belangrijk om -zoals voorheen- regelmatig naar het hemofiliebehandelcentrum te gaan om het FIX-gehalte, eventuele FIX-inhibitoren, de werking van de lever en andere parameters op te volgen. Op die manier kunnen bijwerkingen opgespoord worden en wordt er inzicht gekregen in de veiligheid en doeltreffendheid van gentherapie jaren na de toediening ervan.¹

10.2. Hoe lang zal de gentherapie doeltreffend zijn na de toediening?

Dat is momenteel een open vraag.^{10,14,22} In studies bij hemofilie B-patiënten ziet men dat 3 à 5 jaar na de toediening van de gentherapie, de gemiddelde FIX-gehaltes nog steeds stabiel zijn en verhoogd zijn.^{1,7} De patiënt kan steeds terugkeren naar een profylactische FIX behandeling als dat nodig is. Bijvoorbeeld wanneer de gentherapie niet succesvol is (= er worden geen FIX-gehaltes bereikt die toelaten om de profylactische behandeling te stoppen) of na een tijd minder doeltreffend wordt (= er treden bloedingen op omdat het FIX-gehalte opnieuw te laag wordt, nadat het een tijd voldoende hoog was geweest).²²

10.3. Zal ik nog profylactische behandeling nodig hebben?

In een klinische studie bij 54 mannelijke patiënten met matig ernstige tot ernstige hemofilie B had 96% van de patiënten geen profylactische behandeling nodig tussen maand 1 en 2 jaar na de toediening (dit zijn de meeste recente gekende gegevens). Het gemiddelde FIX-gehalte was 37.7%, met een minimum van 4.7% en een maximum van 99.2%.²³ In een studie met een andere hemofilie B-gentherapie, bij 45 mannelijke patiënten met matig ernstig tot ernstige hemofilie B, 15 maanden na toediening van de gentherapie, hadden 86.7% van de patiënten geen profylaxe nodig en was het gemiddelde FIX-gehalte 27.5%, het laagste FIX-gehalte was 1.9%, het hoogste 119%.¹⁵ Momenteel is nog niet gekend waarom het verschil in FIX-aanmaak zo groot is tussen de patiënten onderling. Daardoor is het onmogelijk om per patiënt te voorspellen wie wel en wie niet een voldoende hoog FIX-gehalte zal hebben, zodat profylactische behandeling kan gestopt worden.^{7,16}

10.4. Zal ik nog bloedingen hebben?

Dat hangt van verschillende factoren af zoals een ongeval bij fysieke activiteiten, van de doeltreffendheid van de gentherapie en van je bleedingsneiging. In de klinische studies werd gezien dat patiënten na 2 jaar nog steeds een gemiddeld FIX-gehalte van 25-37% hebben.^{15,21} Dat gehalte komt overeen met 'milde hemofilie' en bij milde hemofilie zijn spontane bloedingen zeldzaam.⁴ Maar het is belangrijk te weten dat dit gemiddelden zijn, wat betekent dat sommige patiënten een lager FIX-gehalte hebben, bv 10% of lager en toch bloedingen hebben, of veel hoger. De meeste sporten, mits aangepaste training, zijn niet risicovol op zichzelf.



10.5. Mag ik dan alle sporten beoefenen die ik wil?

Dit zal afhangen van hoe goed de gentherapie bij je 'aanslaat'. Om dat te weten en op te volgen zal je FIX-gehalte regelmatig gemeten worden en wordt gekeken naar het aantal bloedingen dat je nog hebt. In samenspraak met je arts kan bekeken worden welke sporten je kan beoefenen. De meeste sporten, mits aangepaste training, zijn niet risicovol op zichzelf.

10.6. Kan ik toch nog FIX-product krijgen voor bijvoorbeeld een heekundige ingreep?

Zeker, FIX-concentraat mag toegediend worden bij een patiënt die gentherapie kreeg.⁶ Of het nodig is om bijkomend FIX-concentraat toe te dienen aan de patiënt die een ingreep moet ondergaan, hangt af van zijn FIX-gehalte (en dus van de doeltreffendheid bij die patiënt) en van de ernst van de ingreep. De behandelend arts zal dit bepalen.



10.7. Zal mijn (gewrichts)pijn weggaan?

Momenteel is de invloed van gentherapie op (gewrichts)pijn niet gekend. Studieresultaten zijn nog niet beschikbaar. Gewrichten die al ernstig beschadigd waren vóór de gentherapie behandeling, zullen niet genezen door de toediening van de gentherapie.

10.8. Als het effect van gentherapie afneemt na verloop van tijd, kan ik dan opnieuw gentherapie krijgen?

Waarschijnlijk niet. Het lichaam van de patiënt maakt antistoffen (antilichamen) tegen de AAV-vectoren die bij gentherapie in grote hoeveelheden worden toegediend. Deze antistoffen blijven aanwezig in het lichaam van de patiënt. Wanneer jaren later opnieuw dezelfde gentherapie zou worden toegediend, is de kans groot dat de nieuw toegediende AAV-vectoren onmiddellijk worden aangevallen en 'afgebroken' door die antilichamen en dat de behandeling daardoor niet zal werken. Omdat gedacht wordt dat antilichamen tegen één type AAV-vector, bijvoorbeeld AAV5-vectoren, ook andere types van AAV-vectoren, bijvoorbeeld AAV8 of AAV3, kunnen 'afbreken' (en omgekeerd), is nog niet gekend of het zinvol is om een ander type van AAV-gentherapie toe te dienen.^{1,10,12,14} Daarom is het momenteel niet toegelaten om een tweede dosis toe te dienen. Gentherapie wordt beschouwd als een eenmalige behandelingsopportunity. Onderzoek wordt gedaan om de mogelijkheid van her-toediening te beoordelen.

11. WAT MET DE KOST VAN GENTHERAPIE?

Gentherapie kan op het eerste zicht een dure behandeling lijken omdat het afwijkt van wat we vandaag kennen. **Gentherapie** is namelijk een **éénmalige toediening met langdurig effect** ter vervanging van een levenslange behandeling met stollingsfactoren. Beide behandelingen hebben een prijskaartje, alleen zijn de kosten bij de behandeling met stollingsfactoren gespreid en bij gentherapie meestal niet. **De kost voor de gentherapie komt overeen met de kost voor een bepaalde periode van de referentietherapie.**

Als het behandelingseffect van de gentherapie langer aanhoudt dan die periode, wordt een besparing opgebouwd. De prijs van gentherapie kan dus ook beschouwd worden als een investering die bij aanvang hoog lijkt maar over jaren besparingen kan opleveren.

12. WAAR KAN IK INFORMATIE VINDEN OVER GENTHERAPIE IN HEMOFILIE B?

Je behandelend arts zal je graag informatie geven over gentherapie.

De **Belgische patiëntenvereniging AHVH** biedt informatie over gentherapie in hemofilie. www.ahvh.be/nl/

Op de website van de **Wereld-Federatie voor Hemofilie**, via deze link: elearning.wfh.org/resource/what-is-gene-therapy/, kan je ook informatie vinden (in het Engels of Frans). Deze website biedt ook informatie: www.haemevolution.be. Op internet en YouTube kan je filmpjes zien van Luke Pembroke en Brian O'Mahony, twee hemofilie B-patiënten behandeld met gentherapie.



13. DE BEHANDELING EN DE TOEDIENING ZELF, HOE VERLOOPT DAT?



64

13.1. Hoe wordt de gentherapie toegediend?

De gentherapie is een vloeistof die aangelengd wordt in een infuuszak en via een infuusnaald toegediend wordt in de ader. Het gaat om een **eenmalige toediening**, die ongeveer een uur duurt. De toediening vindt plaats in het **hemofilie behandelcentrum**. Na de toediening moet de patiënt nog enkele uren in het ziekenhuis blijven ter observatie. Daarna mag hij naar huis.

Na deze eenmalige toediening moet de patiënt regelmatig naar het ziekenhuis komen voor **controle van de leverwerking en het FIX-gehalte**. Dit kan verschillen van patiënt tot patiënt en je arts zal je hierover informatie geven.

13.2. Wanneer begint de behandeling te werken?

De behandeling begint te werken, dat wil zeggen dat de levercellen stollingsfactor IX aanmaken, vanaf enkele dagen of enkele weken na de toediening. Daarom is het mogelijk dat je nog enkele weken je profylactische behandeling moet verderzetten. Het regelmatig meten van het FIX-gehalte in je bloed gedurende de eerste 3 maanden na de toediening is daarom aangewezen.

14. EN DAARNA? WAT GEBEURT ER NA DE TOEDIENING?

Mag ik orgaandonor worden?

Neen, patiënten die AAV-gentherapie hebben gekregen mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen geven voor transplantatie. Deze informatie staat ook op het kaartje dat aan patiënten wordt gegeven en dat ze in hun portefeuille moeten bijhouden.

Hoe zal ik opgevolgd worden?

Je hemofilie-team zal samen met jou een schema opstellen om de doeltreffendheid van de gentherapie en het optreden van eventuele bijwerkingen op te volgen. Deze opvolging zal de eerste maanden intensiever zijn en nadien minder frequent.

65

15. Referenties

- 1 Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2019;25:545–57.
- 2 Friedmann T, Roblin R. Gene Therapy for Human Genetic Disease? *Science*. 1972;175(4025):949–55.
- 3 Woollacott I, Morgan G, Chowdary P, O'Hara J, Franks B, Overbeeke E, et al. Examining patient and professional perspectives in the UK for gene therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2022;28(4):588–609.
- 4 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1–158.
- 5 Prakash V, Moore M, Yáñez-Muñoz RJ. Current Progress in Therapeutic Gene Editing for Monogenic Diseases. *Mol Ther*. 2016;24(3):465–74.
- 6 Sidonio RF, Pipe SW, Callaghan MU, Valentino LA, Monahan PE, Croteau SE. Discussing investigational AAV gene therapy with hemophilia patients: A guide. *Blood Rev*. 2021;47:100759.
- 7 Nathwani AC, McIntosh J, Sheridan R. Liver Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2022;33:879–88.
- 8 VandenDriessche T, Chuah MK. Hyperactive Factor IX Padua: A Game-Changer for Hemophilia Gene Therapy. *Mol Ther*. 2018;26(1):14–6.
- 9 Pipe S, Leebeek FWG, Ferreira V, Sawyer EK, Pasi J. Clinical Considerations for Capsid Choice in the Development of Liver-Targeted AAV-Based Gene Transfer. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 2019;15:170–8.
- 10 Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923–31.
- 11 Doshi B. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Therapeutic Advances in Hematology*. 2018 DOI: 10.1177/2040620718791933.
- 12 Arruda VR, Doshi BS. Gene Therapy for Hemophilia: Facts and Quandaries in the 21st Century. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12:e2020069.
- 13 Batty, Lillicrap. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *HemaSphere*. 2021 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886458/pdf/hs9-5-e540.pdf>.
- 14 Kaczmarek R. Gene therapy – are we ready now? *Haemophilia*. 2022;28(Suppl 4):35–43.
- 15 Kavakli. Kavakli K et al. Oral presentation at EAHAD 2023, februari 2023.
- 16 Hermans C, Gruel Y, Frenzel L, Krumb E. How to translate and implement the current science of gene therapy into haemophilia care? *Ther Adv Hematology*. 2023;14:20406207221145628.
- 17 Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014;371:1994–2004.

- 18** George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med.* 2017;377:2215–27.
- 19** Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;382:29–40.
- 20** Herzog RW. Hemophilia Gene Therapy: Caught Between a Cure and an Immune Response. *Mol Ther.* 2015;23(9):1411–2.
- 21** Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *New Engl J Med.* 2023;388(8):706–18.
- 22** Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med.* 2023;74:231–47.
- 23** Pipe, Leebeek, Recht, Miesbach. 2022 Pipe S et al. ASH 24 months.pdf. Durability of bleeding protection and Factor IX activity levels are demonstrated in individuals with and without AAV5 neutralizing antibodies with comparable safety in the HOPE-B clinical trial. 2022.
- 24** Xue F, Li H, Wu X, Liu W, Zhang F, Tang D, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(7):e504–13.
- 25** Sabatino DE, Bushman FD, Chandler RJ, Crystal RG, Davidson BL, Dolmetsch R, et al. Evaluating the state of the science for adeno-associated virus integration: An integrated perspective. *Mol Ther.* 2022;30(8):2646–63.
- 26** Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene therapy for hemophilia—opportunities and risks. *Dtsch Ärzteblatt Int.* 2022;119(51–52):887–94.
- 27** High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2019;381:455–64.
- 28** Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, et al. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2021;27:967–73.
- 29** Dekker. Praktische aspecten voor gentherapie bij hemofilie. *Hematologie Actueel.* 2022.
- 30** Hermans C. Haemophilia gene therapy: experiences and lessons from treated patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:154.
- 31** Drygalski A von, Steven P. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Advances.* 2022.
- 32** Pipe. Durability of Bleeding Protection and Factor IX Activity Levels Are Demonstrated in Individuals with and without AdenoAssociated Virus Serotype 5 Neutralizing Antibodies (Titers <1:700) with Comparable Safety in the Phase 3 HOPE-B Clinical Trial of Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy for Hemophilia B. *ASH;* 2022.

- 33** Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, Gregg K, Suzuki T, Mitha IH, et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther*. 2022 DOI: 10.1089/hum.2021.287.
- 34** Miesbach W, Foster GR, Peyvandi F. Liver-related aspects of gene therapy for hemophilia: need for collaborations with hepatologists. *J Thromb Haemost*. 2023;21(2):200–3.
- 35** Fletcher S, Jenner K, Pembroke L, Holland M, Khair K. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):155.
- 36** Hart DP, Branchford BR, Hendry S, Ledniczky R, F. JrS R, Negrier C, et al. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:189.
- 37** BCFI. Corticoiden/ Corticostéroïdes [Internet]. Corticoseroiden. 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/6?frag=4887&matches=glucocortico%C3%AFden%7Ccorticostero%C3%AFden>.
- 38** Astermark. Monitoring of FIX activity following AAV5-mediated gene therapy with etranacogene dezaparvovec. 2023.

CSL Behring

V.U.: P. Reygaert, Bedrijvenlaan 11 - 2800 Mechelen

BEL-HGX-0010 | Oktober 2023