



GENTHERAPIE VOOR HEMOFILIE B

Wat is gentherapie?

Jouw genetische informatie bestaat uit meerdere onderdelen. Genen zijn het onderdeel van jouw DNA dat de cellen instructies geeft om specifieke eiwitten, zoals factoreiwitten, aan te maken. Gentherapie is een behandeling die jouw cellen een werkende kopie van een gen bezorgt. Wat hemofilie betreft, geeft gentherapie de cellen een werkende kopie van het factor VIII (8)-gen voor hemofilie A of het factor IX (9)-gen voor hemofilie B. Hierdoor kan jouw lichaam zelf werkende stollingsfactoren aanmaken, wat leidt tot een langdurige factorproductie.

Het gecorrigeerde gen wordt in de cellen ingebracht in een zogeheten 'vector'. Een vector is een soort pakket dat het werkende gen overbrengt naar de cellen die het nodig hebben.

Een vector is een structuur die oorspronkelijk afkomstig is van een virus, maar veranderd werd om ziekteverwekkende delen te verwijderen. Wanneer de vector eenmaal in het lichaam gebracht is, richt hij zich op de speciale cellen die het werkende gen nodig hebben. Bij hemofilie zijn dat de levercellen. Jouw cellen gebruiken dit extra gen dan om werkende stollingseiwitten (factoren) aan te maken. Gentherapie verandert het DNA niet, maar voegt een gezonde kopie van het factorgen toe aan je cellen. De huidige therapieën gebruiken adeno-geassocieerde virale vectoren (AAV), maar er zijn meerdere vectortypes en in de toekomst kunnen er nog andere bijkomen.

Wanneer de vector zijn werk heeft gedaan en het werkende gen afgeleverd heeft, blijft het toegevoegde gen in de levercellen. De vector verlaat het lichaam op natuurlijke wijze via urine, feces (poep), bloed, speeksel en sperma. Dit wordt 'vector shedding' genoemd.

Gentherapie zorgt ervoor dat het lichaam van de patiënt zelf stollingsfactor kan aanmaken om bloedingen te voorkomen. Zo zijn er geen regelmatige profylactische infusies meer nodig, wordt verdere schade voorkomen en wordt de kwaliteit van leven verbeterd. Gentherapie kan jarenlang constante en bijna normale factorniveaus opleveren en zorgt ervoor dat bij de meeste patiënten regelmatige profylaxe niet meer nodig is.



Gentherapie

Welke vormen van genterapie zijn beschikbaar?

Sinds januari 2024 zijn er drie producten voor genterapie goedgekeurd voor de behandeling van hemofilie (één voor hemofilie A en twee voor hemofilie B). Er zijn meerdere andere genterapieën voor de behandeling van hemofilie A en hemofilie B in klinisch onderzoek.

Elk type genterapie heeft unieke kenmerken die bepalen hoe goed ze in je lichaam werkt en of het de juiste keuze is voor jou. Het behandelteam kan helpen te begrijpen wat de behandelingsopties zijn en hoe genterapie je leven kan veranderen. Het behandelteam houdt rekening met je medische voorgeschiedenis, de ernst van de hemofilie en persoonlijke voorkeuren en doelstellingen. Zij helpen je op basis van die informatie een weloverwogen beslissing te nemen.

Wat is het verschil in werking tussen genterapie en andere behandelingen voor hemofilie?

De belangrijkste behandelingstypes voor hemofilie zijn stollingsfactor vervangende therapie, bispecifieke antilichamen, evenwicht aanpassende therapieën en genterapie. Al die behandelingen helpen het bloed doeltreffender te stollen, maar ze werken elk op een andere manier.

1. **Stollingsfactor therapieën** verhogen tijdelijk de factorniveaus door het juiste stollingsfactoreiwit rechtstreeks in het bloed van een hemofiliepatiënt te brengen.
2. **Bispecifieke antilichamen** zijn Y-vormige eiwitten die zich als een brug tussen factor IXa en factor X gedragen, zodat het bloed doeltreffender stolt. Deze antilichaambrug bootst de functie van de ontbrekende geactiveerde factor VIII na (met name factor VIIIa-mimeticum).
3. **Evenwicht aanpassende therapieën** herstellen het verstoorde evenwicht tussen de antistollingsfactoren en de stollingsfactoren in het bloed, met het oog op een betere bloedstolling.
4. **Genterapie** brengt een werkende kopie van het ontbrekende stollingsfactorgen in. Zodra het gen is ingebracht, kan het lichaam zelf het ontbrekende eiwit aanmaken en voor een lange periode de stollingsfactoren op het gewenste peil houden.

Hoe weet ik of genterapie voor mij de juiste behandeling is?

De definitieve beslissing voor de behandeling met genterapie, is een belangrijke keuze die je moet maken nadat je de mogelijkheden hebt besproken met het behandelteam en je omgeving. Deze beslissing moet gebaseerd zijn op de beschikbare wetenschappelijke gegevens, jouw medische voorgeschiedenis, levensdoelen en behandelingsvoorkeuren. Zorg ervoor dat je de mogelijke voordelen en risico's van genterapie begrijpt. Neem de tijd om na te denken, en de opties te bespreken met het behandelteam en met andere personen in je omgeving.

(vervolg)

Gentherapie is niet voor iedereen geschikt. Sommige mensen komen niet in aanmerking, anderen hebben er geen toegang toe. Als je in aanmerking komt voor gentherapie en deze beschikbaar is, dan is het nog niet zeker dat de behandeling aanslaat. Als je op gentherapie reageert, is het niet mogelijk het factorniveau te voorspellen. Op dit moment kan een behandeling met gentherapie niet opnieuw. Als het niet werkt, kan je terug naar je vroegere behandeling of nadenken over andere behandelopties.

Denk er altijd aan dat gentherapie verschillend is voor hemofilie A en voor hemofilie B en dat aan de behandeling dan ook verschillende voordelen en risico's verbonden zijn. Zo moeten de meeste patiënten met hemofilie A (~80%) en sommige met hemofilie B (~20%) na een behandeling met gentherapie nog weken tot maanden extra medicatie (corticosteroiden of andere afweeronderdrukkende geneesmiddelen) gebruiken om reacties van de afweer in de lever te behandelen.

Deze medicatie kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Het behandelteam helpt bij het onder controle houden van deze bijwerkingen.

BEHANDELING MET GENTHERAPIE

Wie komt in aanmerking voor gentherapie?

De behandeling met gentherapie moet uitvoerig worden besproken met je behandelteam. HEMGENIX (entranacogene dezaparvovec) is goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen met hemofilie B.¹ De behandeling is geïndiceerd bij patiënten die factor IX (9)-profylaxe gebruiken of die een levensbedreigende bloeding hebben of hadden of herhaalde ernstige spontane bloedingen hebben doorgemaakt. BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec) is goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen met matig ernstige tot ernstige hemofilie B.

Via klinische studies kunnen ook nieuwe gentherapieën beschikbaar zijn. Patiënten die in aanmerking komen voor klinische studies, zijn meestal volwassenen met ernstige tot matig ernstige hemofilie die ten minste 18 jaar oud zijn, die al behandeld werden met stollingsfactoren of andere therapieën, geen bekende leverfunctiestoornissen hebben en verder gezond zijn. Als je aan die voorwaarden voldoet, kun je misschien deelnemen aan een klinische studie. Voorwaarde is uiteraard dat je behandelcentrum betrokken is bij een lopende studie. Deelname moet worden besproken met het behandelteam.

Hoe wordt gentherapie toegediend?

Gentherapie wordt in een hemofiliebehandelcentrum (HBC) toegediend met één infusie in een ader van de arm. De infusie duurt meestal 1–4 uur, maar je moet een hele dag in het HBC inplannen. Na de infusie wordt je namelijk gemonitord om er zeker van te zijn dat je in orde bent.

Hoe vaak moet ik gentherapie gebruiken?

Gentherapie is een eenmalige behandeling. Als je niet op gentherapie reageert, kom je op dit moment niet in aanmerking om opnieuw met gentherapie te worden behandeld. Je kunt wel weer andere profylactische therapieën voor de behandeling van hemofilie gaan gebruiken.

WERKZAAMHEID VAN GENTHERAPIE

Wat is de invloed op de factorniveaus?

Als de behandeling succesvol is, beginnen de factorniveaus ongeveer 3–4 weken na de behandeling te stijgen en zullen ze binnen enkele maanden stabiel worden. Na enkele maanden veranderen de factorniveaus niet meer. Iedereen reageert anders op genterapie. Het is niet mogelijk te voorspellen welk factorniveau iemand zal bereiken of hoelang het factorniveau zal blijven.

Na genterapie met HEMGENIX voor hemofilie B bedroeg het gemiddelde factorniveau 42% na 1 jaar, 37% na 1,5 jaar en 37% na 2 jaar.¹ Er lopen nog studies om na te gaan of de factorniveaus op lange termijn stabiel blijven. Er zijn gegevens voor de langere termijn beschikbaar die je met het behandelteam kan bespreken.

Na genterapie met DURVEQTIX voor hemofilie B bedroeg het gemiddelde factorniveau 28% na 6 maanden, 28% na 15 maanden en 25% na 2 jaar. Er zijn gegevens voor de langere termijn beschikbaar die je met het behandelteam kan bespreken.

Welke invloed heeft genterapie op mijn jaarlijkse aantal bloedingen?

In fase 3 klinische studies voor HEMGENIX hadden mensen met hemofilie B die op de behandeling reageerden, gemiddeld 1,1 bloeding per jaar, en was voor maar 0,8 bloeding per jaar een behandeling nodig.¹ De meeste mensen (64%) hadden geen bloedingen.

In fase 3 klinische studies voor DURVEQTIX hadden mensen met hemofilie B gemiddeld 2,2 bloedingen per jaar, en was voor maar 0,8 bloeding per jaar een behandeling nodig. De meeste mensen (64%) hadden geen bloedingen.

Welke invloed heeft genterapie op mijn gebruik van profylaxe?

Patiënten gebruiken de profylactische behandeling tot ze zelf hun factor aanmaken. Meestal duurt dit enkele weken. Niet alle patiënten maken voldoende factor aan om met de profylactische behandeling te stoppen. In klinische studies hoefde 96% van de patiënten die HEMGENIX kregen en 100% van de patiënten die DURVEQTIX kregen, niet opnieuw met profylaxe te beginnen 2 jaar na de behandeling.¹

Hoelang zullen de effecten van genterapie aanhouden?

We weten niet hoelang de effecten van genterapie zullen aanhouden. In juni 2023 waren patiënten in klinische studies drie jaar gevolgd voor hemofilie A en twee jaar voor hemofilie B. De werkzaamheidsduur van genterapie verschilt voor respectievelijk hemofilie A en hemofilie B. Bespreek de nieuwste gegevens met het behandelteam.

VEILIGHEID VAN GENTHERAPIE

Is genterapie veilig?

Klinische studies laten zien of nieuwe behandelingen veilig en werkzaam zijn. Wat genterapie voor hemofilie betreft, zijn er klinische studies uitgevoerd om na te gaan of mensen de behandeling veilig kunnen gebruiken. HEMGENIX en DURVEQTIX zijn goedgekeurd voor de behandeling van hemofilie B. Er zijn voor genterapie bekende waarschuwingen en voorwaarden die je met je behandelteam moet bespreken voordat je een beslissing neemt.

Wat zijn de mogelijke bijwerkingen van genterapie?

De meest voorkomende bijwerkingen na genterapie zijn verhoogde ALT-, AST-leverenzymen en creatinekinasewaarden in het bloed, griepachtige klachten, infusiegerelateerde reacties, vermoeidheid en je onwel voelen.¹

Infusiegerelateerde reacties waren overgevoeligheidsreacties, anafylaxie, benauwdheid, hoofdpijn, buikpijn, licht gevoel in het hoofd, griepachtige klachten, rillen, opvliegers, huiduitslag en hoge bloeddruk. Tijdens de infusie worden de patiënten met veel aandacht gemonitord. Deze bijwerkingen, die tot een tijdelijke onderbreking van de behandeling kunnen leiden, zijn behandelbaar en verdwijnen meestal snel.

Zijn er bekende ernstige bijwerkingen van genterapie?

Er zijn bekende ernstige bijwerkingen, maar die kunnen onder controle worden gehouden. Bij ongeveer 20–40% van de patiënten met hemofilie B nemen de leverenzymwaarden abnormaal toe na de genterapie.¹ Die veranderingen in de lever kunnen onder controle worden gehouden door gedurende weken of maanden extra medicatie (bv. corticosteroïden of andere afweeronderdrukkende geneesmiddelen) te gebruiken. Deze medicatie kan ook weer ernstige bijwerkingen veroorzaken, maar die zijn meestal te verdragen en omkeerbaar. Het behandelteam zal helpen die bijwerkingen onder controle te houden.

Door die veranderingen in de lever mag je minstens een jaar geen alcohol drinken en ook daarna mag je weinig alcohol gebruiken

Wat zijn de bijwerkingen van genterapie op lange termijn?

Tot de risico's op langere termijn horen mogelijke effecten op de gezondheid van de lever.² Er lopen nog klinische studies en de op dit moment beschikbare gegevens zijn beperkt tot ~8 jaar. De risico's op lange termijn zijn dan ook niet volledig bekend. Er zijn tot nu toe geen kankers vastgesteld die verband houden met genterapie.

MONITORING EN FOLLOW-UP NA GENTERAPIE

Hoe vaak heb je controle nodig na de genterapie?

Genterapie vereist regelmatige controles. Hoe vaak is afhankelijk van het behandelingsstype en de eisen van het behandelingscentrum. Het aantal controles kan ook worden aangepast aan je reactie op de behandeling. Die controles zullen het behandelteam helpen je gezondheid en factorniveaus te monitoren en te controleren of de behandeling nog goed werkt. De opvolging zal bestaan uit een combinatie van laboratoriumonderzoeken en adviesgesprekken.

Om de best mogelijke zorg en ondersteuning voor je hemofilie te verzekeren, zijn ook na de eerste opvolgperiode nog regelmatige controles door het behandelteam nodig.

Aanbevolen minimaal opvolgschema voor genterapie.

HEMGENIX		DURVEQTIX	
Weken 1 tot 12	Wekelijks	Weken 1 tot 12	Twee keer per week
Weken 13 tot 52	Elke drie maanden	Weken 13 tot 18	Wekelijks
Jaar 2	Elke 6 maanden	Weken 19 tot 52	Om de 8–10 weken
Jaar 3+	Jaarlijks	Jaren 2–3	Elke drie maanden
		Jaren 4–6	Elke 6 maanden
		Jaar 6+	Jaarlijks

Moet ik mij in een patiëntenregister registreren na de gentherapie?

Om te kunnen monitoren hoe goed gentherapie op lange termijn werkt, is het voor onderzoekers belangrijk dat alle patiënten worden opgevolgd in een register. Het Gene Therapy Registry (GTR) van de WFH is zo ingericht dat elke patiënt waar ook ter wereld kan deelnemen.³ De inschrijving in dat register gebeurt op vrijwillige basis, maar wordt aangeraden. Je kunt het behandelteamvragen om je in te schrijven.

LEVEN NA GENTHERAPIE

Kan ik stoppen met gentherapie?

Wanneer gentherapie eenmaal is toegediend, kan het toegevoegde gen niet meer worden gestopt of verwijderd. Het is belangrijk dat je de mogelijke voordelen en risico's van gentherapie zorgvuldig afweegt voordat je een beslissing maakt.

Heb ik na gentherapie nog hemofilie?

Gentherapie geneest hemofilie niet, maar een geslaagde behandeling kan ervoor zorgen dat profylaxe niet meer nodig is, bloedingen verminderen en de levenskwaliteit verbetert. Studies hebben aangetoond dat gentherapie bij de meeste (maar niet alle patiënten) de factorniveaus verhoogt, soms zelfs tot normale waarden. Dit kan helpen bloedingen en de noodzaak van regelmatige factorinfusies te verminderen of te stoppen. Bij sommigen worden normale waarden bereikt, bij anderen kan de hemofilie minder ernstig worden.

Kan ik naar mijn eerdere behandeling terugkeren als de gentherapie niet succesvol is?

Als gentherapie niet goed genoeg werkt, kun je veilig terugkeren naar de eerdere behandeling of overstappen op een andere behandeling.

Zal ik nog andere behandelingen voor hemofilie moeten volgen?

Het is mogelijk dat je geen regelmatige profylaxe of factor vervangende therapie meer nodig hebt als factorwaarden een niveau bereiken waarbij in principe weinig of geen bloedingen meer optreden. De meeste mensen in de klinische studies hadden geen profylaxe of behandeling voor bloedingen meer nodig.

In bepaalde gevallen zoals bij bloedingen, trauma's en operaties kan nog extra behandeling nodig zijn.

Wij raden je aan nauw in contact te blijven met je behandelteam en hun advies goed op te volgen.

Geneest gentherapie mijn bestaande gewrichtsschade?

Gentherapie zal bestaande blijvende gewrichtsschade waarschijnlijk niet omkeren, maar kan andere gewrichtsklachten verminderen.

Welke invloed heeft gentherapie op mijn levenskwaliteit?

Gentherapie heeft de mogelijkheid om de levenskwaliteit van een patiënt te verbeteren. Vele, maar niet alle patiënten die gentherapie hebben ondergaan, vertellen dat ze vrijer zijn en dat ze beter in staat zijn om lichamelijke activiteiten uit te voeren zonder angst voor bloedingen.⁴

Na succesvolle gentherapie voor hemofilie B hebben de meeste patiënten geen regelmatige profylaxe meer nodig en hebben ze opvallend minder bloedingen.

Wat gebeurt er bij een bloeding, verwonding of operatie?

De noodzaak van een behandeling bij een bloeding, verwonding of operatie is afhankelijk van hoeveel factor je lichaam aanmaakt. Iedereen reageert anders op gentherapie en de reactie kan niet worden voorspeld. Er is ook geen garantie dat elke bloeding of verwonding op dezelfde manier kan worden behandeld. Dit moet worden besproken met het behandelteam. In de meeste gevallen krijg je het advies om een bloeding te behandelen met standaard stollingsfactor product en alle gegevens te noteren.

GENTHERAPIE EN GEZINSPLANNING

Kunnen de effecten van gentherapie worden overgedragen op mijn toekomstige kinderen?

Gentherapie voor hemofilie B brengt een werkende kopie van het factor IX (9)-gen in de lever. Gentherapie verandert het DNA in geslachtscellen niet en dat betekent dat hemofilie nog altijd kan worden overgedragen op toekomstige kinderen. Wanneer mensen met hemofilie gentherapie ontvangen, zullen hun kinderen het werkende gen niet meekrijgen. Gentherapie helpt alleen de persoon die ze ontvangt, niet zijn of haar toekomstige kinderen.

Heeft gentherapie gevolgen voor de mogelijkheid om kinderen te krijgen?

Mannen: nee, gentherapie is niet van invloed op de mogelijkheid om kinderen te krijgen. Maar na gentherapie kan de vector voor een bepaalde periode aanwezig blijven in sperma (om langs die weg te worden uitgescheiden). Hoewel er zeer weinig gevaar is dat sperma wordt aangetast, wordt aangeraden dat mannen anticonceptie gebruiken om zwangerschappen te voorkomen tot de vector niet meer aanwezig is in hun sperma (6 tot 12 maanden).¹

Vrouwen: er zijn geen gegevens beschikbaar om een aanbevolen duur van anticonceptie maatregelen vast te stellen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Hoewel vrouwen in aanmerking komen voor gentherapie, wordt die niet aangeraden voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

BEHANDELING MET GENTHERAPIE BIJ KINDEREN EN JONGEREN

Is gentherapie goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en jongeren?

Gentherapie is alleen goedgekeurd voor gebruik bij volwassenen. Er lopen nog studies bij kinderen.

ANDERE BRONNEN

Wat is het Gene Therapy Registry van de World Federation of Hemophilia (WFH GTR)?

Het WFH GTR is een prospectief, observationeel en longitudinaal register, bestemd om gegevens op de lange termijn te verzamelen over mensen met hemofilie die waar ook ter wereld gentherapie krijgen.³ De inschrijving in dat register na gentherapie gebeurt op vrijwillige basis en wordt aangeraden. Dit register is de beste manier om langetermijngegevens over gentherapie vast te leggen en de veiligheid van gentherapie voor patiënten te waarborgen.

Waar vind ik meer informatie over genterapie?

[American Society of Gene and Cell Therapy](#)

[A Guide for Patients and Caregivers. All About Hemophilia Gene Therapy. Canadian Hemophilia Society.](#)

[EHC Gene Therapy A Practical Guide Book](#)

[ISTH: Gene Therapy](#)

[National Hemophilia Foundation. Frequently Asked Questions](#)

[WFH Gene Therapy Registry](#)

[The Hemophilia Gene Therapy Patient Journey: Questions and Answers for Shared Decision-Making.](#) Wang M, Negrier C, Driessler F, Goodman C, Skinner MW.

-
- 1 Productinformatie en Fase 3 studies voor goedgekeurde producten voor genterapie. Zie pagina met referenties van de SB-tool.
 - 2 Pierce GF, Iorio A. Past, present and future of haemophilia gene therapy: From vectors and transgenes to known and unknown outcomes. *Haemophilia* 2018;24 Suppl 6:60-67.
 - 3 Konkle BA, Coffin D, Pierce GF, et al. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry. *Haemophilia* 2020;26:563-564.
 - 4 Miesbach W, Klamroth R. The Patient Experience of Gene Therapy for Hemophilia: Qualitative Interviews with Trial Patients. *Patient Preference Adherence* 2020;14:767-770.

Laatste revisie: Augustus 2024

Dit is een levend document dat twee keer per kalenderjaar wordt geactualiseerd met nieuwe wetenschappelijke gegevens. De afsluitdatums zijn 30 juni en 31 december en de updates vinden tijdens de volgende maand(en) plaats. Eventuele gegevens die na die afsluitdatums beschikbaar worden, zullen in de volgende update worden verwerkt.