



**umcg**



# Gentherapie waar staan we?

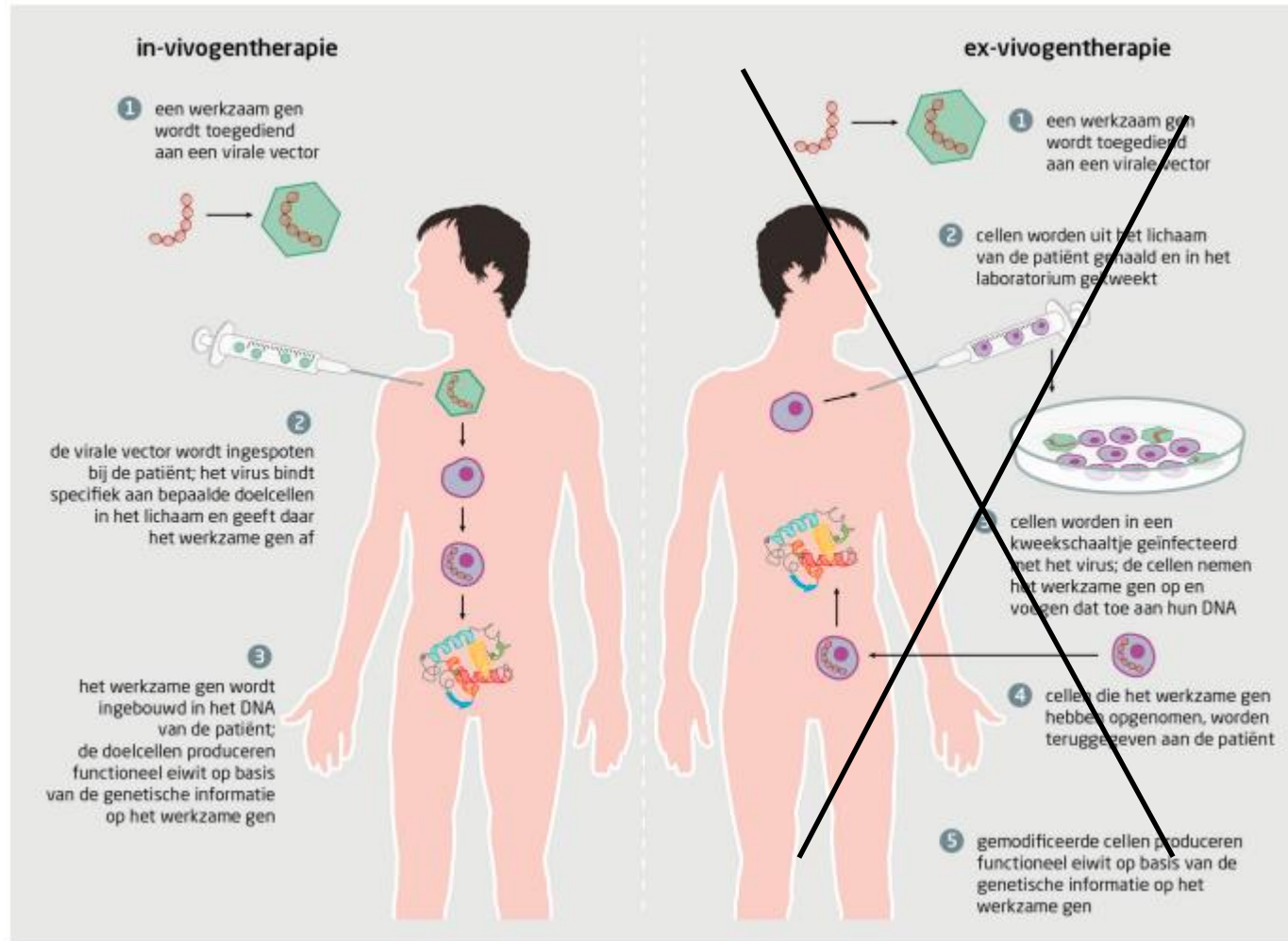
Karina Meijer

Hemofilie Behandel Centrum Groningen

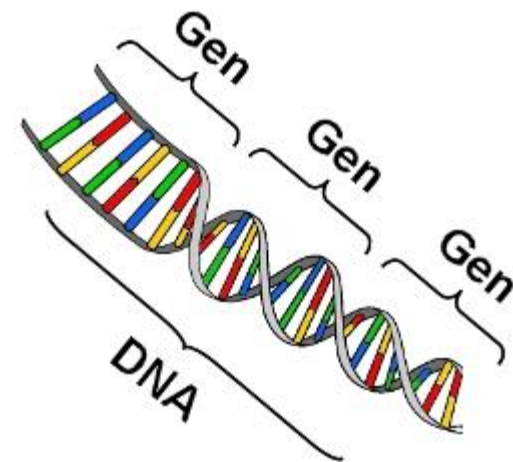
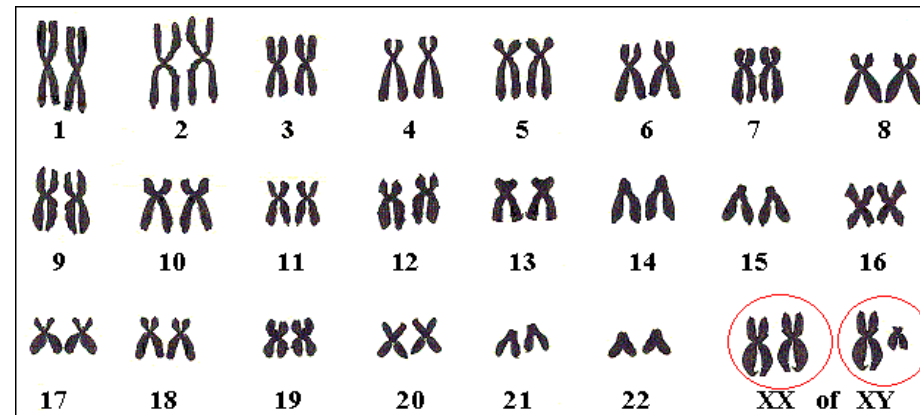
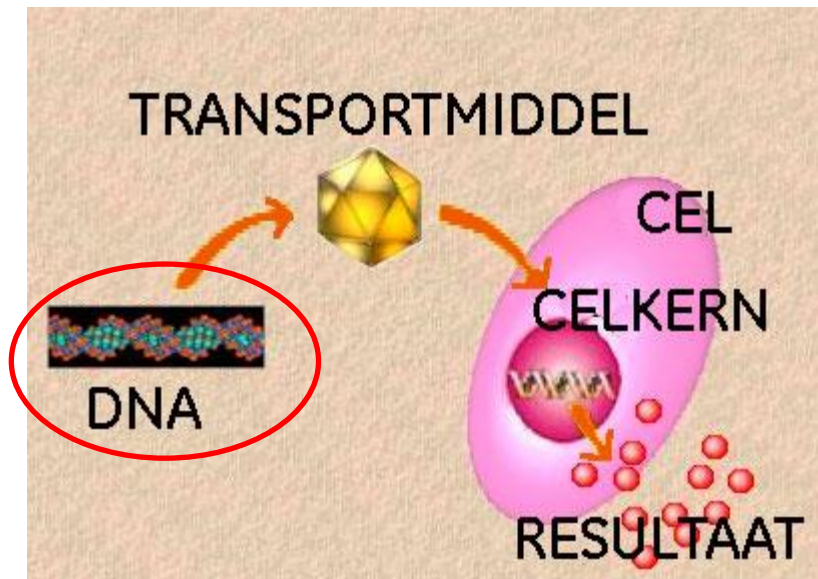
Patientenavond 2 nov 2023



**umcg**



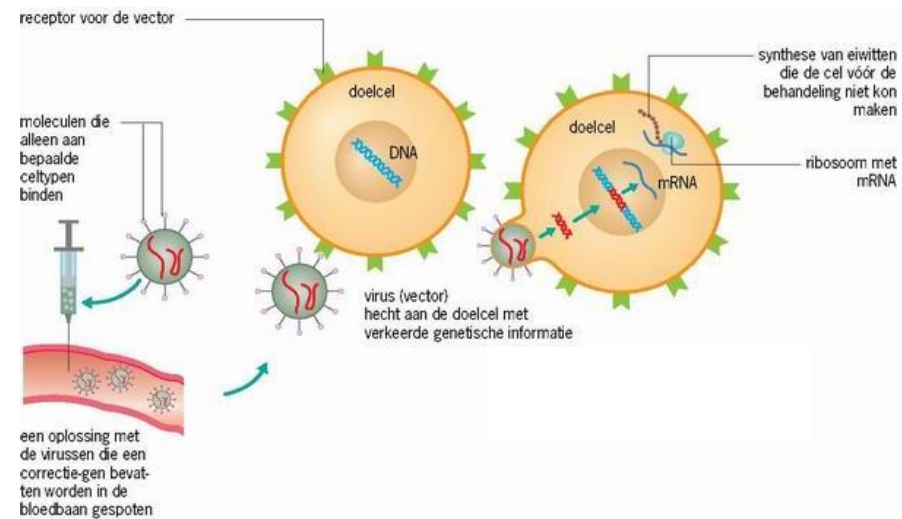
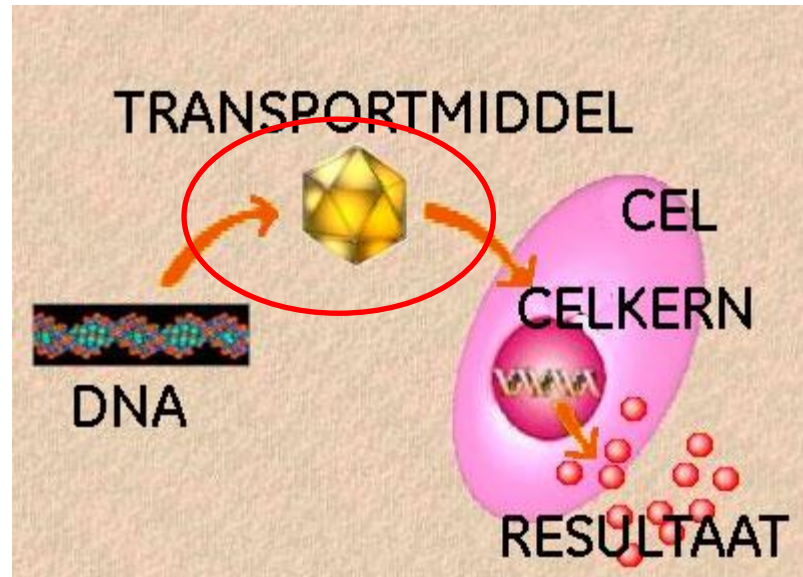
# DNA = gen voor factor VIII (8) of IX (9)





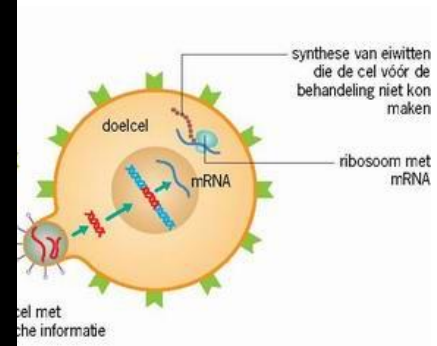
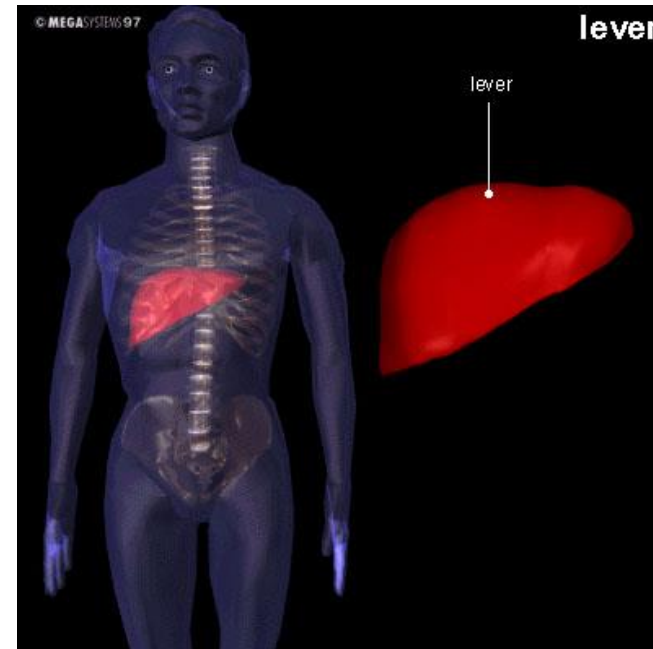
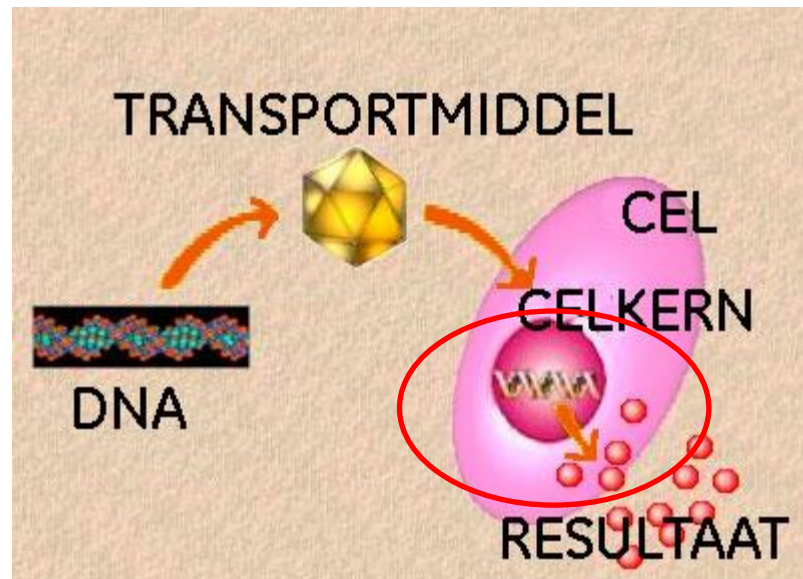
# Transportmiddel = een adeno-associated virus

→ Virus waar je niet ziek van wordt, en dat naar de juiste cel gaat



# Cel = levercel, ook voor hemofilie A

→ wel bijzonder, want de lever maakt normaal geen factor VIII



umcg

Waar staan  
we nu?

---

Alle behandelingen tot nu toe in  
studieverband

---

Hemofilie B lukt beter dan hemofilie A

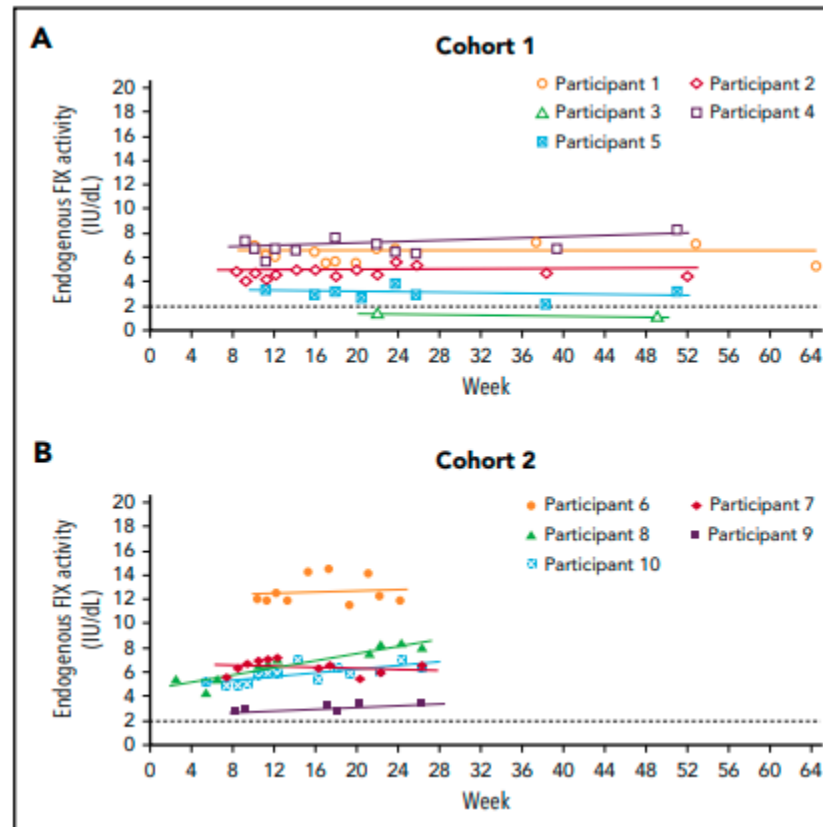
---

(Antistoffen tegen de AAV vector)  
(Immuunreacties)

---

Vorbereidingen voor opname in  
basispakket

# Resultaten van studies – 1<sup>e</sup> NL



umcg

# Grote studie in NI

ORIGINAL ARTICLE

## Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B

S.W. Pipe, F.W.G. Leebeek, M. Recht, N.S. Key, G. Castaman, W. Miesbach, S. Lattimore, K. Peerlinck, P. Van der Valk, M. Coppens, P. Kampmann, K. Meijer, N. O'Connell, K.J. Pasi, D.P. Hart, R. Kazmi, J. Astermark, C.R.J.R. Hermans, R. Klamroth, R. Lemons, N. Visweshwar, A. von Drygalski, G. Young, S.E. Crary, M. Escobar, E. Gomez, R. Kruse-Jarres, D.V. Quon, E. Symington, M. Wang, A.P. Wheeler, R. Gut, Y.P. Liu, R.E. Dolmetsch, D.L. Cooper, Y. Li, B. Goldstein, and P.E. Monahan

N Engl J Med 2023;388:706-18.  
DOI: 10.1056/NEJMoa2211644

umcg

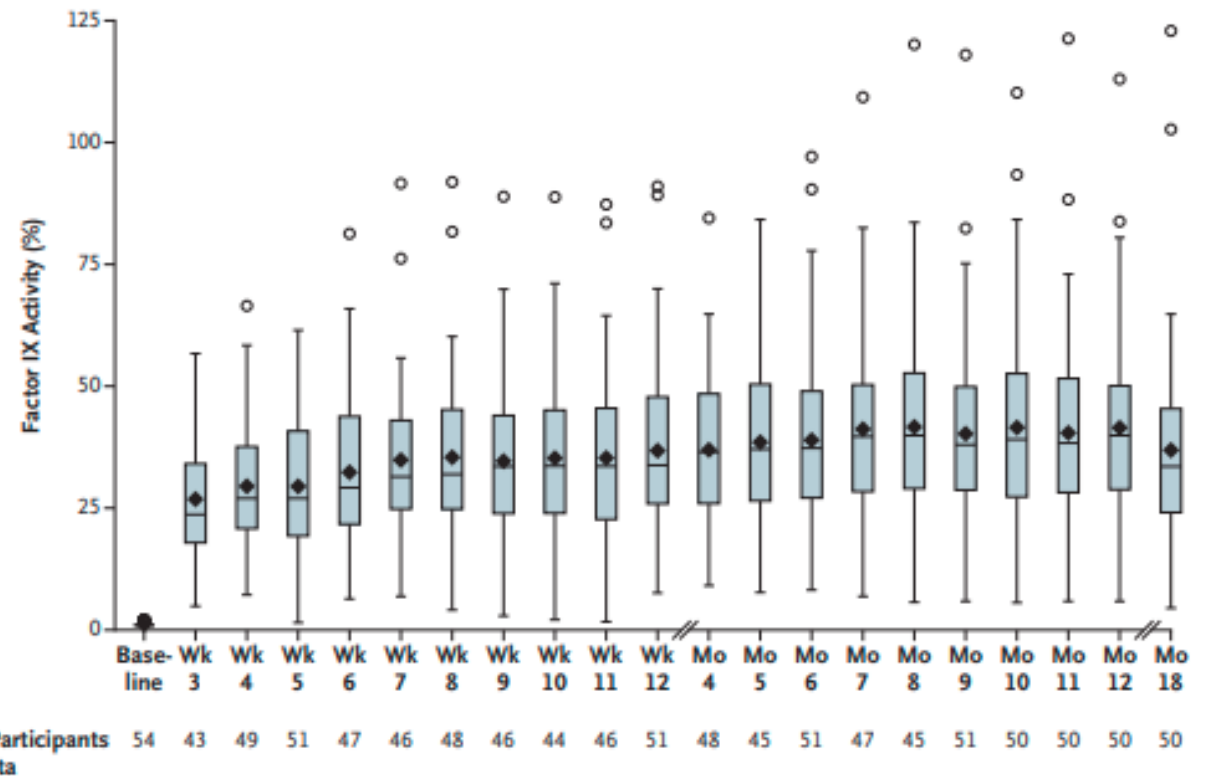


Figure 1. Endogenous Factor IX Activity over 18 Months after Treatment (Full Analysis Population).



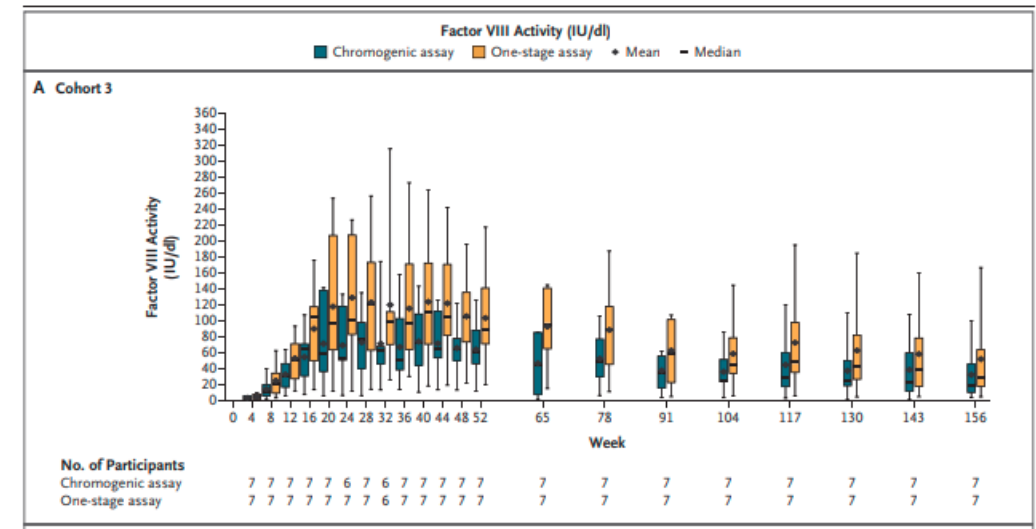
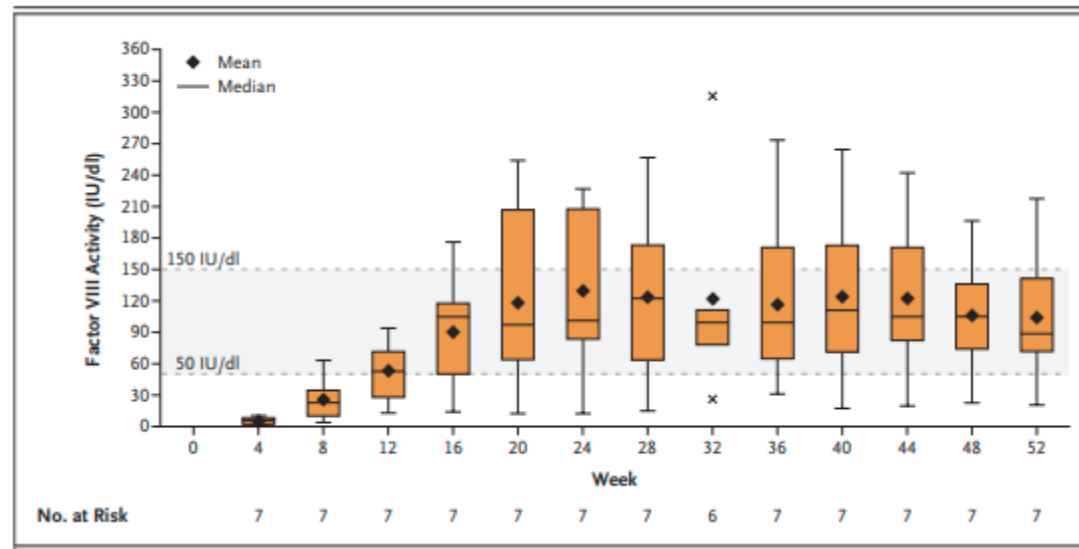
# Effect op noodzaak tot suppletie

- Zero-bleeds: 26% vóór gentherapie, 63% in mnd 7-12 ná
- Factor IX gebruik: 249.000 eenheden/jaar afname
- Infusies: 72.5/jaar in lead-in, 2.5/jaar mnd 7-12
- Data over bloedingen vallen strikt genomen tegen..



# Hemofilie A

- Bekende problemen zijn opgelost: groot gen, eiwit wordt niet in lever gemaakt
- Eerste resultaten waren FANTASTISCH, maar helaas niet stabiel



# En nu



Voor zowel hemofilie A als hemofilie B product dat 'klaar is voor de markt'



Wat gaat dat kosten?



Wie gaat het kunnen krijgen?

Wie gaat het willen?

Komt het terecht bij wie t het meest nodig heeft?

# Hemofilie A

- Firma Biomarin
- Middel is valoctocogene raxaparvovec
- Merknaam Roctavian
  
- Positief advies EMA (Europees medicijnagentschap) in juli 2022
- Handelsvergunning EU in sept 2022
- Zorginstituut adviseert opname in sluis, nog geen vervolg



**umcg**

[www.nvhp.nl](http://www.nvhp.nl)

<https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>

# Hemofilie B

- Firma CSL
- Middel is etranacogene dezaparvovec
- Merknaam Hemgenix
  
- Positief advies EMA (Europees medicijnagentschap) in dec 2022
- Handelsvergunning EU in feb 2023
- 'in de sluis' geplaatst door minister van VWS, beoordeling door Zorginstituut volgt





# En nu



Voor zowel hemofilie A als hemofilie B product dat 'klaar is voor de markt'



Wat gaat dat kosten?



Wie gaat het kunnen krijgen?

Wie gaat het willen?

Komt het terecht bij wie t het meest nodig heeft?



# Immuunreacties

- Eigenlijk normale afweer!
- Zichtbaar door afwijkende leverwaarden
- Risico
- Behandeling



# Immuunreacties

- Eigenlijk normale afweer!
- Zichtbaar door afwijkende leverwaarden
- Risico
- Behandeling
  
- Of al op voorhand de afweer remmen?



# Antistoffen tegen AAV

- Eerder mee in aanraking geweest
- In veel studies exclusie criterium
- Komen voor in 30-60% van volwassenen
  - Overal in de wereld
  - Toename met leeftijd





# Kanker als gevolg van gentherapie?

- Leukemie komt voor, maar bij volstrekt andere vorm van gentherapie
- Onwaarschijnlijk omdat gen niet wordt 'ingebouwd'
- Eén geval van leverkanker na gentherapie, blijkt niet gerelateerd
  - Wel aanleiding tot nog zorgvuldiger selectie van deelnemers/patienten, en nog meer follow-up



# Lopende & nieuwe studies

- Altijd 6 mnd observatie op 'oude' behandeling
  - Exclusie bij pre-existente antistoffen (altijd?)
  - Alleen bij 'gezonde lever' (altijd!)
  - Alleen volwassenen (altijd!)
  - Óf heel frequente controle, óf op voorhand immuunonderdrukkende medicatie
- 
- Vraag je behandelaar



# Wat komt er in studies nog aan?

- Bestaande antistoffen afbreken?
- Immunreactie voorkomen?
- Iets slims met hyperactief factor VIII?

