

Pressemeldung von uniQure

uniQure gibt den aktuellen Stand der klinischen Phase I/II-Studie mit der Gentherapie AMT-130 zur Behandlung der Huntington-Krankheit in den USA bekannt.

21. Juni 2023

- *AMT-130 ist in beiden Dosis-Kohorten weiterhin allgemein gut verträglich.*
- *Patienten, die mit AMT-130 behandelt werden, zeigen im Vergleich zum Ausgangswert Funktionserhalt und klinische Vorteile im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Krankheit.*
- *Die Neurofilament-Leichtkette (NfL) in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor) lag bei Patienten, die mit der niedrigen Dosis von AMT-130 behandelt wurden, nach 24 Monaten unter dem Ausgangswert und ging bei Patienten, die mit der hohen Dosis von AMT-130 behandelt wurden, nach 12 Monaten in Richtung des Ausgangswertes zurück.*
- *Die Unterdrückung von mHTT [mutierten Huntingtin] im Liquor in der niedrig dosierten Kohorte unterstützt die Zielsetzung von AMT-130; in der hoch dosierten Kohorte wurde eine größere Variabilität beobachtet.*
- *Vielversprechende Daten unterstützen die Fortsetzung der klinischen Entwicklung von AMT-130 und die Fortsetzung der regulatorischen Interaktionen, um die späte Entwicklungsphase zu diskutieren.*
- *Telefonkonferenz für Investoren und Webcast am 21.06.2023 um 8:30 Uhr ET.*

LEXINGTON, Mass. und AMSTERDAM, 21. Juni 2023 (GLOBE NEWSWIRE)

uniQure N.V. (NASDAQ: QURE), ein führendes Gentherapie-Unternehmen, das transformative Therapien für Patienten mit schwerwiegenden medizinischen Bedürfnissen entwickelt, gab heute vielversprechende Zwischenergebnisse, einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten, von 26 Patienten bekannt, die in die laufende klinische Studie der Phase I/II in den USA für AMT-130 zur Behandlung der Huntington-Krankheit aufgenommen wurden.

"Wir sind sehr zufrieden mit den Daten der Zwischenanalyse unserer klinischen Phase I/II-Studie in den USA zu AMT-130, einer einmalig verabreichten Gentherapie zur Behandlung der Huntington-Krankheit", erklärte Dr. Ricardo Dolmetsch, Präsident für Forschung und Entwicklung bei uniQure. "AMT-130 ist weiterhin allgemein gut verträglich und weist bei beiden Dosierungen ein überschaubares Sicherheitsprofil auf. Wichtig ist, dass beide Dosierungen vorläufige Hinweise auf klinische und funktionelle Vorteile zeigen, einschließlich positiver Trends bei der Gesamtmotorik, der Gesamtfunktionsfähigkeit und der zusammengesetzten Unified Huntington's Disease Rating

Scale im Vergleich zum natürlichen Verlauf. Wir planen, dieses vielversprechende klinische Programm in Zusammenarbeit mit den Aufsichtsbehörden voranzutreiben, sobald wir mehr Daten von diesen Patienten und aus unserer europäischen Studie gesammelt haben."

"Die heutigen ermutigenden Zwischenergebnisse zeigen frühe Anzeichen eines potenziellen klinischen Nutzens von AMT-130 und positive Trends bei der Neurofilament-Leichtkette, einem Schlüsselmarker für neuronale Schäden, der sich bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen als nützlich erwiesen hat", erklärte Dr. Sarah Tabrizi, FRCP, Ph.D., Professorin für klinische Neurologie, Direktorin des University College London (UCL) Huntington's Disease Center und gemeinsame Leiterin der Abteilung für neurodegenerative Erkrankungen am UCL. "Trotz der geringen Patientenzahlen bin ich ermutigt zu sehen, dass Patienten, die mit einer der beiden Dosen von AMT-130 behandelt werden, ihre Funktion weitgehend erhalten haben und nach bis zu 24 Monaten einen günstigen Trend zum natürlichen Krankheitsverlauf aufweisen. Diese Zwischenergebnisse geben Patienten, die an dieser Krankheit leiden, erste Hoffnung, und ich freue mich auf weitere klinische Updates und die weitere Untersuchung von AMT-130 als potenziell wichtige Behandlungsoption für Patienten mit Chorea Huntington."

Zusammenfassung der Daten aus der amerikanischen Phase-I/II-Studie mit AMT-130 bei der Huntington-Krankheit

Insgesamt 26 Patienten mit frühmanifestierter Huntington-Krankheit wurden in die multi-zentrische klinische Phase-I/II-Studie mit AMT-130 in den USA aufgenommen, darunter eine Niedrigdosis-Kohorte mit 10 Patienten (6 Behandelte, 4 Kontrollen) und eine Hochdosis-Kohorte mit 16 Patienten (10 Behandelte, 6 Kontrollen). Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit AMT-130 oder eine Scheinoperation ausgewählt. Die Studie besteht aus einem verblindeten 12-monatigen Kernstudienzeitraum, gefolgt von einer unverblindeten Langzeitnachbeobachtung von fünf Jahren für die behandelten Patienten. Bislang wurden vier der sechs Kontrollpatienten in der Hochdosis-Kohorte in die Behandlung überführt. Die Wirksamkeits- und Biomarkerdaten der Crossover-Patienten sind in der nachstehenden Zusammenfassung nicht enthalten.

Sicherheit und Verträglichkeit

AMT-130 war im Allgemeinen gut verträglich, mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil bei Patienten, die mit der niedrigeren Dosis von 6×10^{12} Vektorgenomen und der höheren Dosis von 6×10^{13} Vektorgenomen behandelt wurden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsgruppen standen im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff. Keine behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs, *treatment-related adverse events*) führten zum Abbruch der Nachbeobachtung der Patienten.

Wie bereits berichtet, gab es zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE, *serious adverse events*), die nicht mit AMT-130 in Verbindung standen (postoperatives Delirium und schwere Depression) in der Niedrigdosis-Kohorte, ein SAE in der Hochdosis-Kohorte (Rückenschmerzen) und ein SAE (tiefe Venenthrombose) in der

Kontrollgruppe. Darüber hinaus gab es zwei mutmaßliche unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (starke Kopfschmerzen, Entzündung des zentralen Nervensystems) in der Hochdosis-Kohorte. Alle Ereignisse sind inzwischen abgeklungen. Alle vier Crossover-Patienten (3 Hochdosis-, 1 Niedrigdosis-Patient) erhielten gleichzeitig mit der Verabreichung von AMT-130 eine kurzzeitige Immunsuppressions-therapie. Nach einer Überprüfung der vorläufigen Datenanalyse kam das Data Safety Monitoring Board (DSMB) für die klinische Phase I/II-Studie in den USA zu dem Schluss, dass es bei beiden Dosierungen keine Sicherheitsbedenken gibt, und empfahl die Fortsetzung der klinischen Entwicklung von AMT-130.

Explorative Wirksamkeitsdaten

Die klinischen und funktionellen Messwerte der behandelten Patienten in jeder Dosis-Kohorte wurden mit den Ausgangsmessungen, den Kontrollpatienten (bis zu 12 Monate) und einer natürlichen Verlaufskohorte verglichen. Die natürliche Verlaufskohorte wurde von uniQure in Zusammenarbeit mit der Cure Huntington's Disease Initiative (CHDI) unter Verwendung der TRACK-HD-Studie zum natürlichen Verlauf von Patienten mit früher Huntington-Krankheit entwickelt. Die Kohorte umfasst 31 Patienten, die die Einschlusskriterien der klinischen Studie von uniQure in Bezug auf die CAG-Länge, das Alter, die Gesamtfunktionsfähigkeit, die diagnostische Klassifizierungsstufe und das Mindestvolumen des Striatums erfüllen.

- Die frühen klinischen Daten zeigen Trends, die auf einen potenziellen klinischen Nutzen von AMT-130 in beiden Dosierungen von AMT-130 hindeuten.
- Im Vergleich zu den Ausgangsmessungen war die klinische Funktion bei den Patienten der niedrig dosierten Kohorte nach 24 Monaten und bei den Patienten der hoch dosierten Kohorte nach 12 Monaten im Allgemeinen erhalten.
- Im Vergleich zum natürlichen Verlauf zeigten die Patienten in beiden Dosierungskohorten Vorteile bei der Gesamtmotorik, der Gesamtfunktionsfähigkeit und der zusammengesetzten Unified Huntington's Disease Rating Scale.
 - Motorischer Gesamtscore (TMS, *total motor score*): Niedrig dosierte Patienten zeigten nach 24 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung des TMS um 1,8 Punkte im Vergleich zum natürlichen Verlauf, und hoch dosierte Patienten wiesen nach 12 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung um 2,7 Punkte auf.
 - Gesamtfunktionsfähigkeit (TFC, *total functional capacity*): Niedrig dosierte Patienten zeigten nach 24 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung der TFC um 0,8 Punkte im Vergleich zum natürlichen Verlauf, und hoch dosierte Patienten zeigten nach 12 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung um 0,5 Punkte.
 - Zusammengesetzte Einheitsbewertungsskala für die Huntington-Krankheit (cUHDRS, *Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale*): Niedrig dosierte Patienten zeigten nach 24 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung der cUHDRS um 0,9 Punkte im Vergleich zum natürlichen Verlauf, und hoch dosierte Patienten zeigten nach 12 Monaten eine durchschnittliche Verbesserung um 1,0 Punkte.

- Bei den Patienten in der Kontrollgruppe verschlechterte sich der Total Motor Score nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und zum natürlichen Verlauf. TFC und cUHDRS blieben bei den Kontrollpatienten nach 12 Monaten erhalten.

Biomarker

Leichte Neurofilament-Kette (NfL)

Wie erwartet und bereits berichtet, kam es bei den mit AMT-130 behandelten Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg der NfL im Liquor, der mit dem Verfahren zusammenhing und etwa einen Monat nach der Verabreichung seinen Höhepunkt erreichte. Dieser vorübergehende Anstieg war nicht dosisabhängig, und bei allen Patienten kam es anschließend zu einem Rückgang der Liquor-NfL.

Der mittlere Liquor-NfL-Wert der niedrig dosierten Kohorte lag 12,9 % unter dem Ausgangswert, verglichen mit einem vorhergesagten Anstieg von 22,9 % im natürlichen Verlauf, wobei vier der fünf niedrig dosierten Patienten Liquor-NfL-Werte unter dem Ausgangswert aufwiesen.

Die NfL-Werte im Liquor der Hochdosis-Kohorte waren über 12 Monate hinweg variabler, mit einem mittleren Anstieg von 51,5 % im Vergleich zum Ausgangswert. Vier der acht Hochdosis-Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten hatten NfL-Werte unter dem Ausgangswert. Bei zwei Hochdosis-Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten sank der NfL-Wert im Liquor weiter auf 27,4 % über dem Ausgangswert.

In der Kontrollgruppe war der mittlere Liquor-NfL-Wert relativ stabil und lag nach 12 Monaten 6,83 % unter dem Ausgangswert.

Mutiertes Huntingtin-Protein (mHTT)

Der mHTT-Wert im Liquor blieb in der niedrig dosierten Kohorte unter dem Ausgangswert, mit einer durchschnittlichen Verringerung von 8,1 % nach 24 Monaten. Der mHTT-Wert im Liquor der Hochdosis-Kohorte war signifikant variabler und lag nach 12 Monaten im Mittel um 39,7 % über dem Ausgangswert, verglichen mit einem Anstieg von 4,7 % in der Kontrollgruppe. Bei drei von neun auswertbaren Patienten in der Hochdosis-Kohorte war der Liquor-mHTT-Wert bei der letzten Messung unter dem Ausgangswert gesunken.

Gesamthirnvolumen

Das mittlere Gesamthirnvolumen der Kontrollgruppe, der Gruppe mit niedriger Dosierung und der Gruppe mit hoher Dosierung nahm nach 12 Monaten um 0,74 %, 1,02 % bzw. 1,23 % ab und unterschied sich nicht signifikant voneinander oder von der natürlichen Entwicklung.

Nächste Schritte

Auf der Grundlage der vielversprechenden Daten aus dieser Zwischenanalyse wird uniQure die klinische Entwicklung von AMT-130 vorantreiben und erwartet die folgenden nächsten Schritte:

Anfang des dritten Quartals 2023 erwartet uniQure den Abschluss der Patientenrekrutierung in der Hochdosiskohorte der europäischen klinischen Studie.

In der zweiten Hälfte des Jahres 2023 wird uniQure voraussichtlich eine dritte Kohorte in der laufenden klinischen Studie in den USA starten, um beide Dosierungen in Kombination mit perioperativer Immunsuppression weiter zu untersuchen, wobei der Schwerpunkt auf der Bewertung der kurzfristigen Sicherheit liegt. In die dritte Kohorte sollen bis zu 10 Patienten aufgenommen werden, die alle AMT-130 mit dem aktuellen, etablierten stereotaktischen neurochirurgischen Verabreichungsverfahren erhalten werden.

Im vierten Quartal 2023 wird uniQure voraussichtlich neue klinische Daten aus den Phase-I/II-Studien zu AMT-130 vorlegen, einschließlich zusätzlicher Nachbeobachtungsdaten von den behandelten Patienten in der US-Studie und 12-Monats-Nachbeobachtungsdaten von den niedrig dosierten Patienten in der EU-Studie.

Bis zum ersten Quartal 2024 wird uniQure voraussichtlich Gespräche mit den Aufsichtsbehörden führen, um die Daten aus den Studien in den USA und der EU sowie den Weg für die weitere klinische Entwicklung von AMT-130 zu diskutieren.

Telefonkonferenz für Investoren und Webcast-Informationen

Das Management von uniQure wird heute, Mittwoch, den 21. Juni 2023 um 8:30 Uhr ET eine Telefonkonferenz und einen Webcast für Investoren abhalten. Die Veranstaltung wird auf der Website von uniQure unter <https://www.uniqure.com/investors-media/events-presentations> im Bereich "Events & Presentations" als Webcast übertragen und nach der Veranstaltung wird eine Aufzeichnung für 90 Tage archiviert. Interessenten, die per Telefon teilnehmen möchten, müssen sich über dieses Online-Formular anmelden. Nach der Registrierung für die Einwahldetails erhalten alle Telefonteilnehmer eine automatisch generierte E-Mail, die einen Link zur Einwahlnummer sowie eine persönliche PIN-Nummer für den Zugang zur Veranstaltung per Telefon enthält. Wenn Sie an der Telefonkonferenz teilnehmen möchten, wählen Sie sich bitte 15 Minuten vor Beginn der Veranstaltung ein.

Über das klinische Phase-I/II-Programm von AMT-130

Die klinische Phase-I/II-Studie in den USA mit AMT-130 zur Behandlung der Huntington-Krankheit untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei insgesamt 26 Patienten mit frühmanifesten Huntington-Krankheit, aufgeteilt in eine Niedrigdosis-Kohorte mit 10 Patienten und eine Hochdosis-Kohorte mit 16

Patienten; die Patienten werden nach dem Zufallsprinzip entweder mit AMT-130 oder mit einer Scheinoperation behandelt. Die multizentrische Studie besteht aus einem verblindeten 12-monatigen Kernstudienzeitraum, gefolgt von einer unverblindeten langfristigen Nachbeobachtung über fünf Jahre. Insgesamt 16 Patienten der klinischen Studie wurden nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung ausgewählt und erhielten eine einmalige Verabreichung von AMT-130 durch eine MRT-gesteuerte, konvektionsverstärkte stereotaktische neuro-chirurgische Verabreichung direkt in das Striatum (Caudat und Putamen). Weitere vier Kontrollpatienten aus der Hochdosis-Kohorte wechselten zur Behandlung über. Weitere Einzelheiten sind unter www.clinicaltrials.gov (NCT04120493) zu finden.

In die europäische, offene Phase-Ib/II-Studie zu AMT-130 werden 15 Patienten mit früh manifester Huntington-Krankheit in zwei Dosierungskohorten aufgenommen. Die Rekrutierung der niedrig dosierten Kohorte von sechs Patienten ist abgeschlossen, die verbleibende hoch dosierte Kohorte wird voraussichtlich Mitte 2023 abgeschlossen sein. Zusammen mit der US-Studie soll die europäische Studie die Sicherheit, den Nachweis des Konzepts und die optimale Dosis von AMT-130 ermitteln, um in die Phase III der Entwicklung oder in eine Bestätigungsstudie überzugehen, falls ein beschleunigter Zulassungsweg möglich ist.

AMT-130 ist das erste klinische Programm von uniQure, das sich auf das zentrale Nervensystem (ZNS) konzentriert und die firmeneigene miQURE®-Plattform nutzt.

Über die Huntington-Krankheit

Die Huntington-Krankheit ist eine seltene, vererbte neurodegenerative Störung, die zu motorischen Symptomen wie Chorea, Verhaltensauffälligkeiten und kognitivem Verfall führt, was einen fortschreitenden körperlichen und geistigen Verfall zur Folge hat. Die Krankheit ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer krankheitsverursachenden CAG-Repeat-Expansion im ersten Exon des Huntingtin-Gens, die zur Produktion und Aggregation von abnormalem Protein im Gehirn führt. Trotz der eindeutigen Ätiologie der Huntington-Krankheit gibt es derzeit keine zugelassenen Therapien zur Verzögerung des Ausbruchs oder zur Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit.

Über uniQure

uniQure löst das Versprechen der Gentherapie ein - einzelne Behandlungen mit potenziell heilenden Ergebnissen. Die jüngste Zulassung der Gentherapie von uniQure für Hämophilie B - eine historische Errungenschaft, die auf mehr als einem Jahrzehnt Forschung und klinischer Entwicklung basiert - stellt einen wichtigen Meilenstein auf dem Gebiet der Genommedizin dar und leitet einen neuen Behandlungsansatz für Patienten mit Hämophilie ein. uniQure nutzt nun seine modulare und validierte Technologieplattform, um eine Pipeline proprietärer Gentherapien für die Behandlung von Patienten mit Chorea Huntington, refraktärer Temporallappenepilepsie, ALS, Morbus Fabry und anderen schweren Krankheiten voranzutreiben. www.uniQure.com

uniQure Kontakte für Medienanfragen:

Tom Malone

Direct: 339-970-7558

Mobile:339-223-8541

t.malone@uniQure.com

Fotos zu dieser Ankündigung finden Sie unter:

- <https://www.globenewswire.com/NewsRoom/AttachmentNg/b4b22dda-4970-4ea5-bf8e-07bfb2b1faca>
- <https://www.globenewswire.com/NewsRoom/AttachmentNg/e8da9727-930c-46a5-8f09-5b1df481db08>