

## **uniQure kondigt update aan over Amerikaanse fase I/II klinische studie van de AMT-130 Getherapie voor de behandeling van de ziekte van Huntington**

- ~ AMT-130 wordt over het algemeen goed verdragen in zowel het cohort met de lage als met de hoge dosis~
- ~ Patiënten behandeld met AMT-130 laten behoud van functie zien in vergelijking met de basislijn en klinische voordelen ten opzichte van het natuurlijke verloop van de ziekte ~
- ~ Neurofilament light chain (NfL) in cerebrospinale vloeistof (CSF) keerde na 24 maanden terug naar een waarde onder de basislijn bij patiënten behandeld met de lage dosis AMT-130 en nam af richting de basislijn na 12 maanden bij patiënten behandeld met de hoge dosis AMT-130 ~
- ~ De waargenomen verlaging van mHTT (het gemuteerde huntingtine-eiwit) in CSF van het laag-gedoseerde cohort wijst erop dat AMT-130 haar doel bereikt; in het hoog-gedoseerde cohort wordt een grotere spreiding waargenomen ~
- ~ Veelbelovende gegevens ondersteunen de verdere klinische ontwikkeling van AMT-130 en het nastreven van overleg met regelgevende instanties om de mogelijke ontwikkeling in een later stadium te bespreken ~

### **Lexington, MA and Amsterdam, the Netherlands**

Op 21 juni 2023 kondigde uniQure een update aan van hun getherapie behandeling van 26 Huntington-patiënten die deelnamen aan een Fase I/II studie met AMT-130 in Amerika. De deelnemers waren gedurende een periode van 24 maanden gevolgd.

Ricardo Dolmetsch, president Onderzoek & Ontwikkeling bij uniQure, is verheugd over de tussentijdse resultaten van de Amerikaanse Fase I/II studie; AMT-130 wordt goed verdragen en het veiligheidsprofiel is beheersbaar bij zowel de lage als de hoge dosis. Beide doses lijken volgens Dolmetsch voorsnog te duiden op klinische en functionele voordelen van toediening van AMT-130, waaronder gunstige trends in Total Motor Score, Total Functional Capacity en de samengestelde Unified Huntington's Disease Rating Scale in vergelijking met een natuurlijk verloop van de ziekte. uniQure streeft naar samenwerking met toezichthouders om een mogelijke verdere ontwikkeling in een later stadium te bespreken. Sarah Tabrizi, hoogleraar klinische neurologie en directeur van het University College London (UCL) Huntington's Disease Center, is van mening dat de tussentijdse resultaten aantonen dat AMT-130 een klinisch gunstig effect heeft. Dit wordt ondersteund door de NfL (Neurofilament light chain)-metingen. NfL is een belangrijke biomarker van neuronale schade. De tussentijdse resultaten geven Huntingtonpatiënten weer enige hoop; Tabrizi kijkt uit naar de aanvullende klinische updates en het verdere onderzoek van AMT-130.

### **Samenvatting van de Amerikaanse fase I/II-studie van AMT-130 bij de ziekte van Huntington**

In totaal namen 26 patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Huntington deel aan de Fase I/II studie in Amerika. Tien patiënten kregen een lage dosis (6 behandeld, 4 controles) en zestien patiënten kregen een hoge dosis (10 behandeld, 6 controles). De studie bestaat uit een geblindeerde onderzoeksperiode van twaalf maanden, gevolgd door een niet-geblindeerde follow-up van vijf jaar voor behandelde patiënten. Vier van de zes controlepatiënten in het cohort met hoge dosis zijn inmiddels overgestapt naar behandeling.

### **Veiligheid en verdraagbaarheid**

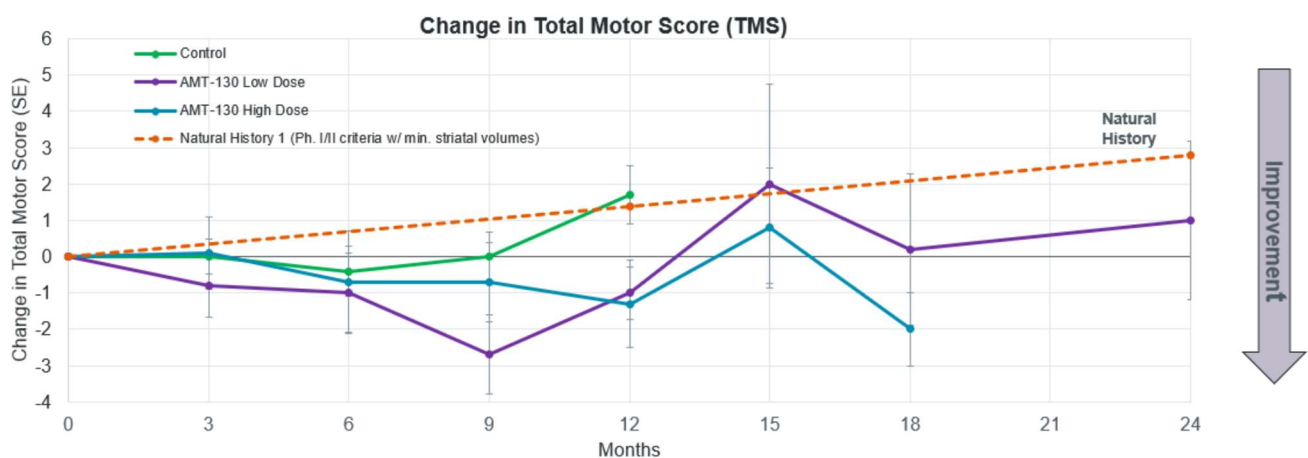
AMT-130 werd over het algemeen goed verdragen, met een beheersbaar veiligheidsprofiel bij patiënten die behandeld werden met zowel de lage als de hoge dosis. De meest voorkomende bijwerkingen waren gerelateerd aan de chirurgische ingreep. Deze bijwerkingen leidden niet tot het stopzetten van de follow-up van de patiënt. Enkele ernstiger bijwerkingen zoals een postoperatief delier, een ernstige depressie, rugpijn en ernstige hoofdpijn zijn weggetrokken.

### **De eerste verkennende gegevens over werkzaamheid van AMT-130**

In elk 'dosiscohort' werden klinische en functionele metingen van behandelde patiënten vergeleken met basislijngegevens, met controlepatiënten (tot 12 maanden) en een cohort met een natuurlijk verloop van de ziekte. Dit laatste cohort is ontwikkeld door uniQure in samenwerking met het Cure Huntington's Disease

Initiative (CHDI) en bevat 31 patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria van de klinische studie van uniQure wat betreft CAG-lengte, leeftijd, totale functionele capaciteit (TFC-waarde), diagnostisch classificatieniveau (DCL-waarde) en minimale volumes van het striatum.

- Vroege klinische gegevens laten trends zien die consistent zijn met een mogelijk klinisch voordeel bewerkstelligd door zowel de lage als de hoge dosis van AMT-130.
- Vergeleken met basislijnmetingen bleef de klinische functie over het algemeen tot na 24 maanden behouden voor het lage-dosis cohort en tot na 12 maanden voor het hoge-dosis cohort.
- Vergeleken met het natuurlijke verloop vertoonden patiënten in beide dosiscohorten voordelen met betrekking tot de Total Motor Score (TMS), Total Functional Capacity (TFC) en de samengestelde Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS).
- Patiënten in de controlegroep ervoeren een verslechtering van de Total Motor Score na 12 maanden in vergelijking met de basislijn en natuurlijk verloop. De TFC- en cUHDRS-waarden bleven behouden bij controlepatiënten na 12 maanden.



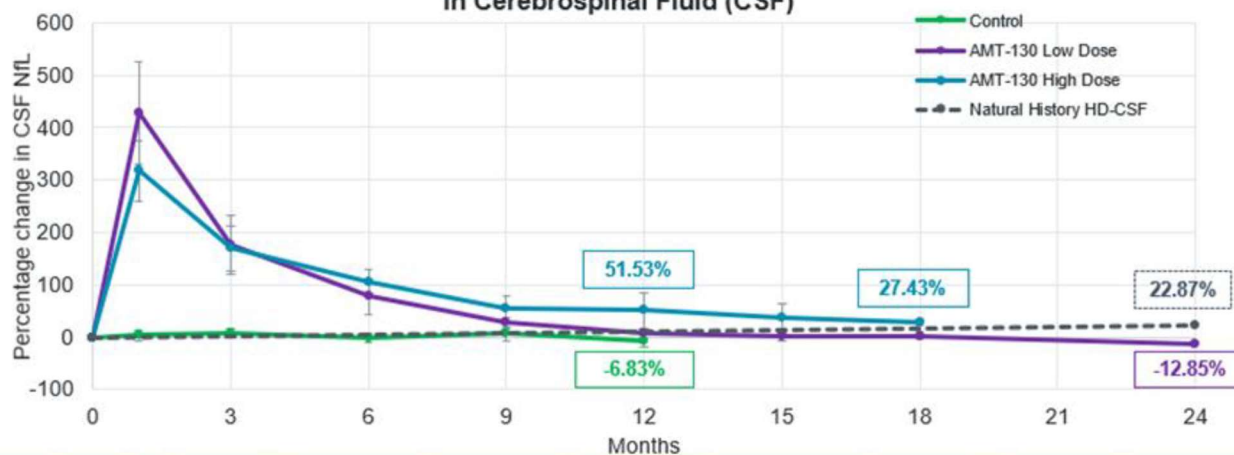
Patients	Base	3M	6M	9M	12M	15M	18M	24M
Low Dose	6	6	6	6	6	6	6	5
High Dose	10	10	10	10	9	4	2	
Control	10	10	10	10	9			

## Biomarkers

### Neurofilament light chain (NfL) in CSF

- Patiënten behandeld met AMT-130 ervoeren een voorbijgaande toename van CSF NfL die gerelateerd was aan de toedieningsprocedure. De toename piekte ongeveer een maand na toediening. Deze voorbijgaande verhogingen waren dosis-onafhankelijk.
- De gemiddelde CSF NfL-waarde voor het lage-dosiscohort was 12,9% onder de uitgangswaarde vergeleken met een voorspelde toename van 22,9% bij natuurlijk verloop; vier van de vijf patiënten hadden NfL-niveaus onder de uitgangswaarde.
- CSF NfL-niveaus in het hoge-dosiscohort varieerden meer gedurende een periode van 12 maanden, met een gemiddelde toename van 51,5% in vergelijking met de basislijn. Vier van de acht patiënten met ten minste een follow-up van 12 maanden hadden NfL-waarden onder de uitgangswaarde. Twee patiënten met een hoge dosis en een follow-up van 18 maanden vertoonden een aanhoudende daling van de NfL-waarden tot 27,4% boven de uitgangswaarde.
- In de controlegroep was de gemiddelde CSF NfL-waarde relatief stabiel en lag 6,83% onder de uitgangswaarde na 12 maanden.

**Neurofilament Light Chain (NfL) percentage change from baseline in Cerebrospinal Fluid (CSF)**



Patients	Base	1M	3M	6M	9M	12M	15M	18M	24M
Low-Dose	6	6	5	6	6	6	6	6	5
High-Dose	10	10	9	10	10	8	4	2	
Control	10	9	9	9	7	7			

### Het gemuteerde Huntingtine eiwit (mHTT)

- CSF mHTT voor het lage-dosiscohort bleef onder de uitgangswaarde met een gemiddelde afname van 8,1% na 24 maanden. CSF mHTT voor het hoge-dosis cohort varieerde significant meer met een gemiddelde toename van 39,7% boven de basislijn na 12 maanden vergeleken met een toename van 4,7% in de controlegroep. Drie van de negen evalueerbare patiënten in het hoge-dosis cohort hadden een CSF mHTT-reductie beneden de basislijn bij hun laatste meting.

### Totale hersenvolume

- Het gemiddelde totale hersenvolume voor de controle-, lage-dosis-, en hoge-dosis-cohorten daalde met respectievelijk 0,74%, 1,02% en 1,23% na 12 maanden en verschilden niet significant van elkaar of van het natuurlijke verloop.

### De volgende stappen

Gebaseerd op de veelbelovende gegevens van deze tussentijdse analyse zal uniQure de klinische ontwikkeling van AMT-130 verder bevorderen en anticiperen op de volgende stappen:

- Vroeg in het derde kwartaal van 2023 verwacht uniQure de inschrijving van patiënten in het hoge-dosis cohort van de Europese klinische studie te voltooien.
- In de tweede helft van 2023 verwacht uniQure een derde cohort te starten binnen de lopende Amerikaanse klinische studie. Binnen dit cohort wil uniQure bij beide doses het effect van immunosuppressie op veiligheid onderzoeken. Het derde cohort zal maximaal 10 patiënten omvatten.
- In het vierde kwartaal van 2023 verwacht uniQure nieuwe klinische gegevens te presenteren van de Fase I/II-studies van AMT-130, waaronder aanvullende follow-upgegevens van de behandelde patiënten in de Amerikaanse studie en 12 maanden follow-upgegevens van de patiënten met een lage dosis in de Europese studie.
- Rond het eerste kwartaal van 2024 verwacht uniQure met regelgevende instanties de gegevens uit de Amerikaanse en EU-studies te kunnen bespreken en de weg voor mogelijk verdere klinische ontwikkeling van AMT-130.

## **Webcast Informatie**

Het uniQure management organiseerde op 21 juni 2023 om 8:30 uur ET, een conference call en webcast voor investeerders. Het evenement werd uitgezonden onder de Events & Presentations sectie van de website van uniQure op <https://www.uniqure.com/investors-media/events-presentations>. De uitzending zal gedurende 90 dagen beschikbaar blijven.

## **Over de Fase I/II klinische studie van AMT-130**

De Amerikaanse Fase I/II klinische studie van AMT-130 onderzoekt de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMT-130 bij 26 patiënten met vroege symptomen van de ziekte van Huntington. De groep wordt opgesplitst in een cohort van 10 patiënten met een lage dosis en een cohort van 16 patiënten met een hoge dosis; patiënten worden gerandomiseerd en krijgen een behandeling met AMT-130 of een imitatie(schijn)operatie. De multicenterstudie bestaat uit een geblindeerde studieperiode van 12 maanden, gevolgd door een niet-geblindeerde follow-up tot een periode van vijf jaar. In totaal 16 patiënten kregen AMT-130 rechtstreeks toegediend in het striatum via een MRI-geleide hersenoperatie. Nog eens vier controlepatiënten in het hoge-dosis cohort gingen over op behandeling. Meer informatie is beschikbaar op [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT04120493).

De Europese, open-label Fase Ib/II studie van AMT-130 zal 15 patiënten met vroege symptomen van de ziekte van Huntington inschrijven in twee dosiscohorten. De inschrijving voor het lage-dosis cohort met zes patiënten is voltooid, de inschrijving voor het hoge-dosis cohort is ook praktisch voltooid. Samen met de Amerikaanse studie is de Europese studie bedoeld om de veiligheid, proof-of-concept en de optimale AMT-130 dosis vast te stellen om vervolgens verder te gaan met een Fase III-ontwikkelingsstudie of in een bevestigende studie indien een versneld registratietraject haalbaar is.

## **uniQure's toekomstgerichte verklaringen**

Wees alert! Gezien elders door uniQure omschreven risico's, onzekerheden en andere factoren, aanvaardt het bedrijf geen verplichting om bovengenoemde toekomstgerichte verklaringen bij te werken, zelfs als er in de toekomst nieuwe informatie beschikbaar komt.