

# De AMT-130 gentherapie van uniQure lijkt symptomen van de ziekte van Huntington te vertragen in een klinische Fase I/II-studie

Meer goed nieuws voor de Huntingtongemeenschap van uniQure. Hun eenmalige gentherapie lijkt veilig te zijn en laat zien dat het de symptomen van de ziekte mogelijk vertraagt.



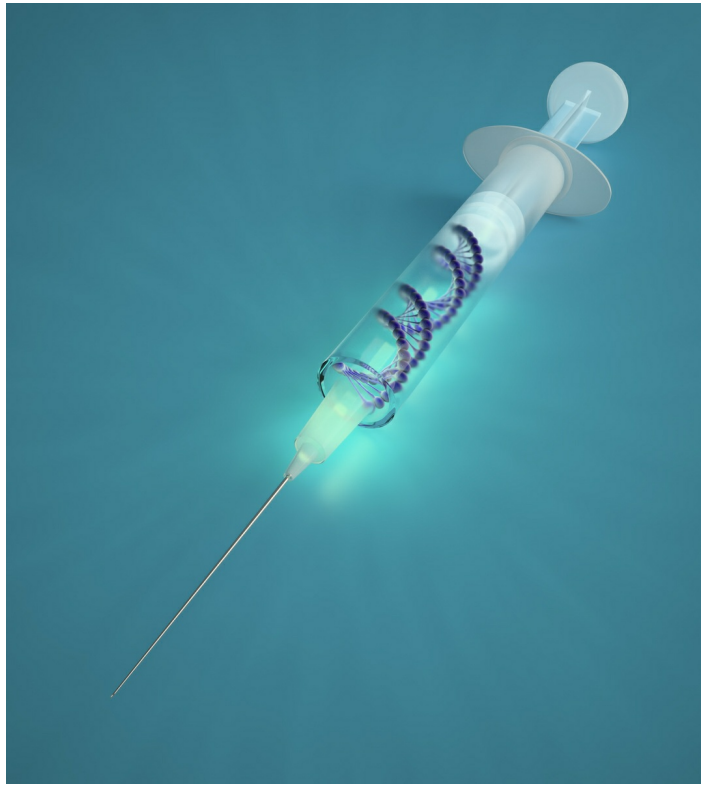
Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 15 juli 2024

Bewerkt door [Dr Sarah Hernandez](#) Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)  
Origineel gepubliceerd op 10 juli 2024

**N**ieuwe gegevens van uniQure, dat een eenmalige gentherapie voor de ziekte van Huntington (ZvH) heeft ontwikkeld met de naam AMT-130, geven aan dat het middel relatief veilig is en mogelijk de tekenen en symptomen van de ziekte kan vertragen. AMT-130 wordt momenteel in Europa en Amerika onderzocht in Fase I/II klinisch onderzoek en richt zich voornamelijk op veiligheidsaspecten van de therapie. De veelbelovende nieuwe gegevens zijn zeer bemoedigend, maar wat betekent dit allemaal?

## Wat is AMT-130?

AMT-130 is de eerste gentherapie voor de ziekte van Huntington en is ontwikkeld door uniQure. Net als veel andere therapieën die momenteel in klinisch onderzoek worden getest, is het doel om de niveaus van het huntingtine-eiwit in de hersenen te verlagen. Wat AMT-130 echter anders maakt, is dat het een eenmalige gentherapie is; je krijgt slechts één dosis van het geneesmiddel in je hele leven toegediend.



*AMT-130 is een eenmalige gentherapie die tot doel heeft de niveaus van het huntingtine-eiwit in de hersenen te verlagen.*

AMT-130 bestaat uit een onschadelijk virus dat dient als verpakking voor genetisch materiaal dat de instructies bevat om de hoeveelheid huntingtine in elke cel in de hersenen te verlagen die door het virus geïnfecteerd wordt. Het middel wordt aan mensen met Huntington toegediend via een zeer gespecialiseerde vorm van hersenchirurgie, waarbij het middel wordt ingebracht in de met vloeistof gevulde ruimten van de hersenen, genaamd de ventrikels.

Dit alles was uiteraard beangstigend toen AMT-130 voor het eerst werd ontwikkeld en we niet wisten hoe veilig de therapie zou zijn. De eenmalige toediening betekent dat de effecten van het middel, goed of slecht, niet ongedaan kunnen worden gemaakt.

Voordat uniQure AMT-130 bij mensen testte, voerde het bedrijf een groot aantal dierproeven uit die meerdere jaren duurden (<https://nl.hdbuzz.net/302>). Zelfs toen uniQure in 2019 begon met het testen van AMT-130 bij mensen (<https://nl.hdbuzz.net/274>), deden zij dit zeer langzaam, te beginnen met slechts een paar moedige mensen die zich onzelfzuchtig inschreven om deze innovatieve therapie te testen. Pas toen alles er na deze eerste operaties goed uitzag, begonnen ze het middel aan meer mensen te geven.

## **HD-GeneTRX-1 en HD-GeneTRX-2 - twee onderzoeken naar AMT-130 op twee continenten**

Er lopen feitelijk twee klinische onderzoeken die AMT-130 testen bij mensen met Huntington; HD-GeneTRX-1 in Amerika en HD-GeneTRX-2 in Europa. In totaal namen 39 deelnemers aan de onderzoeken deel en kregen ofwel een hoge dosis AMT-130, een lage dosis AMT-130 of een schijnoperatie; dit laatste betekent dat de deelnemers wel een operatie ondergingen maar het middel niet toegediend kregen. Alle deelnemers aan het onderzoek worden na hun operatie vier jaar lang gevolgd, waarbij onder andere klinische en biomarker metingen worden uitgevoerd en scans van de hersenen worden gemaakt.

Het belangrijkste doel van beide studies is om te onderzoeken of AMT-130 veilig is voor mensen. Daarnaast worden er gaandeweg veel andere gegevens verzameld die mogelijk kunnen aangeven hoe goed AMT-130 werkt en die tekenen en symptomen van de ziekte beïnvloeden.

Sinds de start van deze beide onderzoeken heeft AMT-130 een hobbelige weg gekend. Bij de eerste mensen die werden behandeld, leek alles in orde te zijn (<https://nl.hdbuzz.net/302>), maar in augustus 2022 werden ernstige bijwerkingen gemeld bij sommige mensen die de hoge dosis AMT-130 hadden gekregen (<https://nl.hdbuzz.net/329>). Gelukkig kwam na een pauze van drie maanden in de aanmeldingsprocedure alles weer op zijn pootjes terecht en deelde uniQure het goede nieuws dat hun onderzoek zoals gepland zou doorgaan met aangescherpte veiligheidsmaatregelen (<https://nl.hdbuzz.net/337>).

Sinds de korte onderbreking van het onderzoek heeft uniQure voortdurend over de voortgang van de studie gerapporteerd en aangegeven dat dit medicijn veilig lijkt te zijn (<https://nl.hdbuzz.net/355>). De verzamelde gegevens van de deelnemers leken te suggereren dat het middel mogelijk effect heeft op sommige symptomen van Huntington, hoewel dit slechts een signaal was en nog niet voldoende overtuigend.

## **Enkele zaken om bij deze laatste update in gedachten te houden**

Het is belangrijk op te merken dat beide onderzoeken nog niet zijn afgelopen; de meest recente gegevens zijn van een tussentijdse update. Er moeten voor de meeste deelnemers nog gegevens worden verzameld over een periode van meer dan twee jaar. In feite hebben slechts 12 mensen die de lage dosis hebben gekregen (van de 13 in deze groep) en 9 mensen die de hoge dosis hebben gekregen (van de 20 in deze groep) het eindpunt van 24 maanden bereikt.

Gezien de moeizame manier waarop dit medicijn wordt toegediend, duurt het lang voordat iedereen geopereerd is, zelfs nadat ze zijn ingeschreven. Dit betekent dat het aantal mensen waaruit de gegevens in deze update afkomstig zijn, erg klein is. We moeten dus zeer voorzichtig zijn bij het interpreteren van de bevindingen - we weten nog niet hoe dit zal uitpakken in een grotere groep mensen over een langere periode.

Een ander belangrijk punt is dat de resultaten uit deze update niet zijn vergeleken met placebogecontroleerde gegevens, maar met gegevens uit studies die mensen met Huntington hun leven lang volgen om te zien hoe hun symptomen, beeldvorming van de hersenen, biomarkers en andere klinische metingen in de loop van de tijd veranderen. Dit is heel iets anders dan een placebogroep die dezelfde procedures ondergaat als de mensen die het middel ontvangen, met als enige verschil dat zij het middel niet daadwerkelijk krijgen. Het placebo-effect kan zeer krachtig zijn. Dus, als we gegevens gebruiken van mensen die gedurende langere tijd gevolgd zijn en die als basislijn gebruiken, moeten we voorzichtig zijn met het maken van directe vergelijkingen. Dit besluit werd genomen omdat van de mensen in de schijnoperatiegroep slechts over een periode van 12 maanden volledige gegevens aanwezig waren.

Met dit alles in gedachten is deze update nog steeds behoorlijk opwindend!

## Wat is het laatste nieuws over AMT-130?

### Veiligheid



*Omdat de studies met AMT-130 om veiligheidsredenen langzaam zijn uitgerold, komen de gegevens van de deelnemers ook langzaam binnen. Hoe meer gegevens er in de loop van de tijd worden verzameld, des te duidelijker worden de bevindingen.*

Het goede nieuws is dat AMT-130, zowel bij de lage als bij de hoge dosis, relatief veilig lijkt te zijn. Er zijn beheersbare effecten die we zouden verwachten na een hersenoperatie, zoals hoofdpijn en pijn die gepaard gaat met de procedure. Het belangrijkste is echter dat er sinds de onderbreking van het onderzoek in augustus 2022 er geen nieuwe ernstige bijwerkingen zijn gemeld en dat is goed nieuws.

### NfL - inzichten in de gezondheid van de hersenen

Een belangrijke maatstaf voor het volgen van de algemene gezondheid van de hersenen is de biomarker neurofilament light, vaak NfL genoemd. Omdat Huntington een nadelig effect heeft op de gezondheid van de hersenen, stijgen NfL-niveaus naarmate de ziekte vordert. NfL-metingen kunnen ons daarom twee dingen vertellen: ten eerste of de therapie mogelijk schade veroorzaakt, en ten tweede of de therapie mogelijk de progressie van de ziekte vertraagt en daardoor ook de snelheid waarmee NfL-niveaus stijgen in iemand met de ziekte van Huntington.

Uit eerdere updates van uniQure hebben we geleerd dat er een initiële piek is in NfL-niveaus. Dit is te verwachten bij elke behandeling die een hersenoperatie vereist, aangezien de operatie zelf tijdelijk de algehele gezondheid van de hersenen vermindert. Wat belangrijk is, is dat dit van korte duur is - de initiële piek wordt gevolgd door een snelle daling van de NfL-niveaus in de volgende 6-8 maanden na de operatie. Het kijken naar de NfL-niveaus na de initiële piek is waar de belangrijke details liggen - dit is wat ons zal vertellen of AMT-130 de gezondheid van de hersenen verbetert en de progressie van HD vertraagt.

In de laatste gegevensrelease in december 2023 hadden slechts 6 mensen in de lage-dosisgroep en 2 mensen in de hoge-dosisgroep de 24 maanden bereikt. Nu hebben 12 mensen uit de lage-dosisgroep en 9 mensen uit de hoge-dosisgroep de 24 maanden bereikt. Gegevens van meer mensen helpen ons een duidelijker beeld te krijgen van het effect dat AMT-130 heeft op NfL-niveaus 2 jaar na de behandeling.

Opwindend is dat de nieuwe gegevens laten zien dat mensen die met zowel de lage als de hoge dosis AMT-130 zijn behandeld, NfL-niveaus hebben die aanzienlijk lager zijn dan verwacht. Dit suggereert dat de achteruitgang in de gezondheid van hun hersenen langzamer verloopt vergeleken met mensen die niet met AMT-130 zijn behandeld. Hoewel dit ongelooflijk spannend klinkt, is dit nog steeds een zeer kleine dataset en moeten we onze verwachtingen dus niet te hoog stellen.

### **Klinische metingen**

uniQure keek ook naar klinische metingen om een idee te krijgen van het effect dat AMT-130 zou kunnen hebben op het vertragen of stoppen van de symptomen van Huntington. Ze keken specifiek naar de Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale, ofwel cUHDRS. Hiermee wordt het vermogen gemeten van iemand met Huntington om dagelijkse taken uit te voeren, beweging te controleren, capaciteit om aandacht te schenken en wordt iemands geheugen getest. Over het algemeen staat de cUHDRS bekend als de meest gevoelige manier om de klinische progressie van Huntington te meten.

Uiteindelijk zullen klinische metingen de belangrijkste resultaten geven. Het hebben van een medicijn dat effectief is in het vertragen of stoppen van de progressie van klinische tekenen en symptomen van Huntington, is wat we allemaal willen. Vergeleken met de ziekteprogressie van mensen die over een langere tijd werden gevolgd, werd de ziekteprogressie bij mensen met de hoge dosis AMT-130 met ongeveer 80% vertraagd. Dit suggereert dat AMT-130 mogelijk een effect heeft op het vertragen van de progressie van Huntington zoals gemeten met de cUHDRS methodiek. Nogmaals, dit zijn slechts gegevens van 9 mensen, dus deze moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

cUHDRS bestaat uit verschillende klinische metingen, waaronder Total Function Capacity (TFC) en Total Motor Score (TMS). Als we naar deze afzonderlijke metingen kijken, is het effect van AMT-130 minder duidelijk, hoewel er een trend lijkt te zijn die wijst op het vertragen van de progressie van Huntingtonsymptomen. Het blijft belangrijk om te

benadrukken dat het kleine aantal mensen waarvan de gegevens op dit moment worden geanalyseerd, betekent dat we voorzichtig moeten zijn met het trekken van te sterke conclusies.

### **Andere metingen die uniQure deze keer niet heeft gerapporteerd**

Interessant is dat deze update geen nieuwe informatie bevat over de vraag of de niveaus van het huntingtine-eiwit door het middel worden verlaagd, het verwachte effect van dit middel in de hersenen. We hebben ook geen nieuwe informatie gekregen over beeldvorming van de hersenen en wat dit ons zou kunnen vertellen over de werking van AMT-130. Hopelijk geeft uniQure ons bij de volgende update wel informatie over beide metingen.

### **Wat betekent dit allemaal?**

Over het algemeen is deze update spannend, positief en zeker reden voor een zeer voorzichtig optimisme. Dat gezegd hebbende, betekent dit niet dat AMT-130 een remedie is voor Huntington; er is nog een lange weg te gaan. We hebben meer gegevens nodig van meer mensen over langere tijdsperiodes om zeker te zijn van het effect dat dit middel heeft op het vertragen van de symptomen van de ziekte. Desalniettemin is het feit dat het middel relatief veilig lijkt te zijn en er positieve tekenen zijn van hoe het mogelijk helpt bij het vertragen van de symptomen goed nieuws voor de Huntingtongemeenschap.

## **Wat is de volgende stap voor AMT-130?**



*De onbaatzuchtige bijdragen van deelnemers aan klinisch onderzoek naar Huntington hebben ons gebracht naar dit spannende moment waarop we dichterbij behandelingen die de progressie van de ziekte vertragen.*

Onlangs heeft de FDA AMT-130 de Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) aanduiding verleend. Dit is de eerste keer dat dit gebeurt voor een therapie gericht op de ziekte van Huntington. Deze aanduiding stelt uniQure in staat om vaker te communiceren met de FDA en om met prioriteit een beoordeling van hun gegevens te ontvangen. Deze privileges zijn cruciaal naarmate ze richting goedkeuring door regelgevende instanties zoals de FDA gaan. Hierdoor kunnen ze een vliegende start maken om versnelde goedkeuring te krijgen.

uniQure heeft bekendgemaakt dat ze verwachten in de tweede helft van 2024 een ontmoeting te hebben met de FDA om hun gesprekken over de ontwikkeling van AMT-130 voort te zetten. Tijdens deze gesprekken hopen ze een pad te kunnen vaststellen voor de goedkeuring van AMT-130 voor de ziekte van Huntington.

## Veel dingen om dankbaar voor te zijn

Soms, als het regent, regent het hard! We hebben de laatste tijd een stortvloed van positief en bemoedigend nieuws gehad over klinische onderzoek naar de ziekte van Huntington, en zeker bij HDBuzz voelen we ons dankbaar. Het is nog niet zo lang geleden dat de nieuwsberichten een heel andere en veel moeilijker boodschap brachten, namelijk dat veel medicijnen gewoon niet werkten zoals we hadden gehoopt (<https://nl.hdbuzz.net/303>).

Dus, wat is er veranderd? Het is belangrijk te onthouden dat zelfs wanneer klinische onderzoeken ons niet de resultaten geven die we hadden gehoopt, er nog steeds zoveel te leren valt uit de overvloed aan verzamelde gegevens. Al die onbaatzuchtige uren in de kliniek van mensen met Huntington die zich inschrijven voor deze onderzoeken, tellen enorm mee. Zij helpen om grote datasets te genereren, die een enorme impact hebben op het begrip van wetenschappers hoe verschillende therapieën kunnen werken en wat ze kunnen veranderen en verbeteren om ons de beste kans op succes te geven. Hun bijdragen hebben ons op dit opwindende punt gebracht terwijl we nog steeds veel ijzers in het vuur hebben en dichterbij ziektemodificerende therapieën komen.

De toekomst van klinisch onderzoek naar de ziekte van Huntington is rooskleurig, dankzij de veerkracht, moed en opoffering van zoveel mensen met Huntington die moedig naar voren zijn gestapt om deze experimentele medicijnen te testen. We zijn hen voor altijd dankbaar en zien uit naar wat er verder komt.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**klinisch onderzoek** Zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een onderzoeksmiddel op mensen

**huntingtine-eiwit** Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen  
**therapieën** behandelingen

**biomarker** Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller

en betrouwbaarder maken.

**placebo** Een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo-effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil innemen die niet werkt.

**NfL** biomarker van gezondheid van hersencellen

---

© HDBuzz 2011-2025. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Generereerd op 24 februari 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/372>