



# Tussentijdse bevindingen van QR-421a Fase 1/2 klinisch onderzoek voor Ushersyndroom en nsRP

Maart 2020

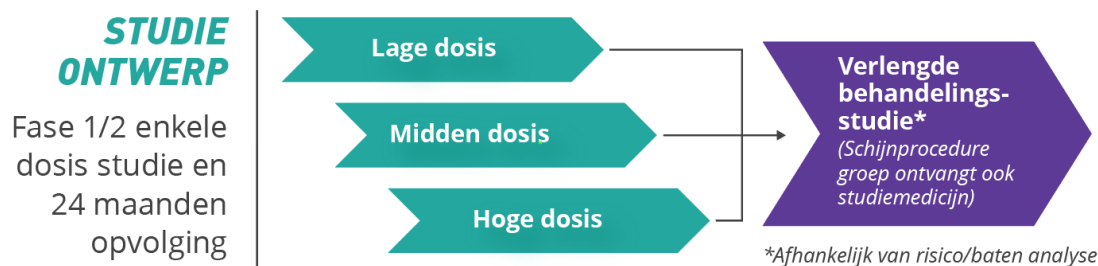
ProQR heeft bevindingen gepubliceerd van een geplande tussentijdse analyse van drie maanden in de Fase 1/2 *Stellar* studie van QR-421a, een onderzoekstherapie voor de behandeling van het Ushersyndroom en niet-syndromale retinitis pigmentosa (nsRP) als gevolg van mutatie(s) in exon 13 van het USH2A gen.

## Over de *Stellar* studie

De eerste klinische studie in mensen van QR-421a, genaamd *Stellar*, is gestart in maart 2019 en loopt momenteel. De Fase 1/2 studie wordt gedaan in volwassenen die zicht verlies hebben als gevolg van mutatie(s) in exon 13 van het *USH2A* gen. Deze studie is ontworpen om de veiligheid en verdraagbaarheid van QR-421a te evalueren, ook wordt onderzocht of patiënten voordeel ondervinden van de behandeling. Deelname aan de studie duurt twee jaar.

QR-421a is een onderzoeks RNA therapie, ontworpen om exon 13 in het RNA over te slaan (skippen) met als doel het verlies van gezichtsvermogen te stoppen of om te keren.

Tot nu toe deden er 14 mensen mee in de *Stellar* studie. Twee groepen van 4 deelnemers kregen een enkele injectie in één oog van QR-421a met respectievelijk de lage dosis (50 microgram QR-421a) of de midden dosis (100 microgram QR-421a). Een andere groep van 6 deelnemers diende als controle groep in het onderzoek, zij kregen een schijnprocedure waarbij een intravitreale injectie werd nagebootst maar geen onderzoeksmedicijn werd toegediend.



## Samenvatting tussentijdse bevindingen

Nadat alle deelnemers in de eerste groepen minimaal drie maanden in het onderzoek waren geweest, hebben we een tussentijdse analyse gedaan. Bevindingen uit deze analyse suggereerden dat QR-421a, gegeven als een enkele intravitreale injectie, veilig was en goed werd verdragen. QR-421a vertoonde verder vroege en bemoedigende tekenen van activiteit. In de twee behandelde groepen lieten twee van de acht deelnemers verbetering zien in meerdere uitkomstmaten in het behandelde oog. Een vergelijkbare respons werd niet waargenomen bij de zes deelnemers in de controlegroep ("schijnprocedure").

Op basis van deze vroege positieve bevindingen zullen we de studie voortzetten zoals ontworpen. We zullen de midden dosis groep uitbreiden door extra deelnemers op te nemen. We starten ook de groep met hoge doses. De studie wordt uitgevoerd in expertise centra in Noord-Amerika en geselecteerde Europese landen.

## Tussentijdse bevindingen van de Fase 1/2 QR-421a voor Ushersyndroom en nsRP

De tussentijdse analyse is gebaseerd op gegevens van respectievelijk negen en drie maanden van de eerste twee dosisgroepen van de Fase 1/2 klinische studie van QR-421a. De *Stellar* studie is een gerandomiseerde, enkelvoudige oplopende dosis, wereldwijd, 24 maanden durend onderzoek, waarbij actieve behandeling met QR-421a versus schijnbehandeling wordt bekeken.

De eerste twee groepen omvatten in totaal 14 deelnemers (variërend van 24 tot 65 jaar), waarvan acht een enkele dosis QR-421a ontvingen en zes een enkele schijnprocedure ondergingen. Zes deelnemers zaten in de lage dosisgroep, van wie er vier werden behandeld en twee werden gerandomiseerd naar de schijnprocedure; acht deelnemers namen deel aan de midden dosisgroep, waarvan er vier werden behandeld en vier werden gerandomiseerd naar de schijnprocedure.

De studiedeelnemers varieerden in ziektekenmerken zoals individuen met zowel Ushersyndroom (6 deelnemers) als nsRP (8 deelnemers), genetische achtergrond met zowel homozygote (4 deelnemers) als heterozygote (10 deelnemers) individuen voor *USH2A* exon 13-mutaties en visuele beperking bij aanvang variërend van mild tot ernstig.

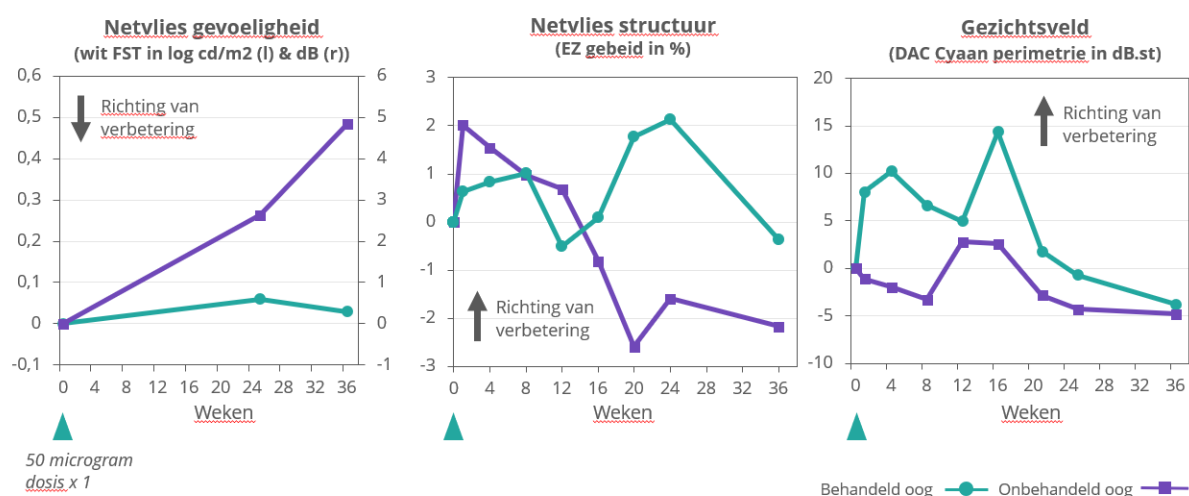
## Veiligheidsgegevens

Tot dusver werd in beide groepen waargenomen dat QR-421a over het algemeen goed werd verdragen zonder dat er ernstige bijwerkingen werden opgemerkt.

## Effectiviteitsgegevens

De zes schijn-behandelde deelnemers (twee gedurende 9 maanden en vier gedurende 3 maanden gevolgd) werd geen consistent patroon in respons waargenomen. Daarentegen werd bij twee van de acht met QR 421a behandelde deelnemers (elk één in de lage en midden dosisgroepen) een voordeel waargenomen bij meerdere overeenstemmende uitkomstmaten.

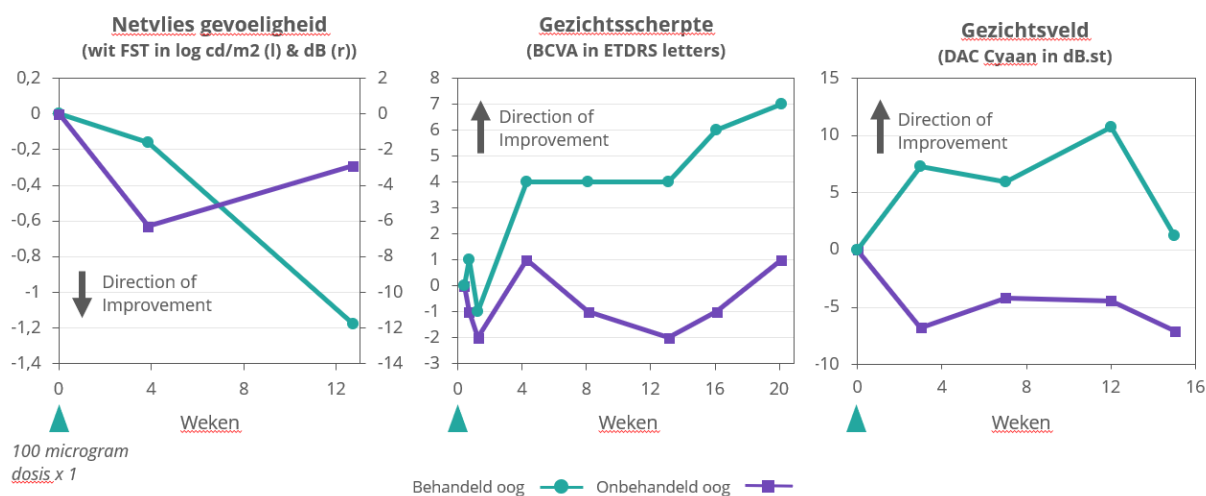
**Figuur 1. Responder 1: Voordeel waargenomen in visuele functie en netvlies structuur na een enkele dosis van 50 microgram QR-421a**  
*30-jarige vrouw met Ushersyndroom en matige visuele beperking*



**Figuur 1.** Bij responder 1 werd activiteit waargenomen vanaf het 3 maanden bezoek. Het voordeel bleef 6 maanden of langer behouden, wat overeenkomt met de verwachte halfwaardetijd van QR-421a in fotoreceptoren. Er werd voordeel waargenomen bij meerdere relevante uitkomstmaten die geschikt waren voor de ernst van de ziekte van de deelnemer, waaronder gevoeligheid van het netvlies (grafiek links) gemeten met een full field stimulus test (FST) [verslechtering met 5 decibel (dB) in onbehandeld oog, behandeld oog bleef stabiel] gezichtsveld (middelste grafiek) gemeten door dark adapted chromatic (DAC) perimetrie [15 dB.steradian verbetering in perifere gevoeligheid bij behandeld oog, minder dan 5 dB.steradian verandering in onbehandeld oog], en retinale structuur (rechter grafiek) gemeten door optische coherentietomografie (OCT) beoordeling van fotoreceptor Ellipsoid Zone (EZ-gebied). Voor FST en OCT vertoonde het onbehandelde oog een bescheiden achteruitgang terwijl het behandelde oog stabiel bleef. Voor DAC-perimetrie was het onbehandelde oog onveranderd, terwijl het behandelde oog verbetering vertoonde.

## Figuur 2. Responder 2: Voordeel waargenomen in visuele functie na een enkele dosis van 100 microgram QR-421a

60-jarige man met niet-syndromische retinitis pigmentosa en ernstige visuele beperking



**Figuur 2.** Bij responder 2 werd activiteit waargenomen vanaf het 3 maanden bezoek. Voordeel werd waargenomen bij meerdere relevante uitkomstmaten die geschikt waren voor de ernst van de ziekte van de deelnemer, waaronder gevoeligheid van het netvlies (linker grafiek) (FST-verbetering met 12 dB in behandeld oog, geen verbetering in onbehandeld oog), gezichtsscherpte (middelste grafiek) gemeten met BCVA (Verbetering van 7 letters in het behandelde oog, dat is meer dan één regel op de ETDRS-oogkaart, vergeleken met geen verandering in het onbehandelde oog) en gezichtsveld (rechter grafiek) (tot 10 dB.steradian verbetering voor DAC-perimetrie bij behandeld oog, met verslechtering van het onbehandelde oog).

### Vervolgstappen

Op basis van het veiligheidsprofiel en het vroege bewijs van de tot nu toe waargenomen effectiviteit, is ProQR van plan de midden dosisgroep uit te breiden met extra personen die homozygoot zijn voor exon 13-mutaties (hebben exon 13-mutaties op beide kopieën van het *USH2A* gen). Parallel hieraan zal een groep met een hoge dosis (200 microgram QR-421a) starten. Een volgende tussentijdse analyse van veiligheid en werkzaamheid is gepland zodra alle extra deelnemers een behandeling van ten minste drie maanden hebben bereikt.

Dr. David Rodman, Executive Vice President of Research and Development bij ProQR: "Het doel van de tussentijdse analyse van deze 24 maanden durende *Stellar* studie met QR-421a was om de veiligheid en vroege tekenen van effectiviteit te onderzoeken. We hebben dit gedaan om de volgende stappen in de ontwikkeling te bepalen en informatie in te winnen voor de strategie voor toekomstige klinische studies. We zijn tevreden met het huidige veiligheidsprofiel en worden zeer aangemoedigd door vroege signalen van activiteit tot dusver in de studie. De bevindingen ondersteunen de voortzetting van de

studie zoals gepland zodat we een potentieel ontwikkelingspad naar registratie kunnen identificeren.”

### **Dankwoord van klinisch team**

Het ProQR-team dankt de deelnemers aan de studie, hun verzorgers en de onderzoekers en hun medewerkers voor de steun bij de ontwikkeling van QR-421a.

ProQR blijft zich inzetten om een significante en positieve impact te hebben op de levens van mensen met Ushersyndroom type 2a en niet-syndromale RP. We kijken uit naar de verdere samenwerking en ondersteuning van de hele Usher- en RP-gemeenschap.

### **Stay in touch**

Voor driemaandelijks nieuws en toekomstige mogelijkheden voor studie-deelname meld u zich aan voor de [ProQR Eye Connect Nieuwsbrief](#) (Engelstalig) of volg ons op sociale media. Neem bij vragen contact op met uw behandelend arts of neem contact op met ProQR via [patientinfo@proqr.com](mailto:patientinfo@proqr.com).