

Positieve resultaten van QR-421a Fase 1/2 Klinische Studie voor Ushersyndroom en RP

Maart 2021

ProQR heeft positieve resultaten gepubliceerd van hun Fase 1/2 *Stellar* studie naar QR-421a, een onderzoekstherapie voor de behandeling van Ushersyndroom en retinitis pigmentosa (RP) als gevolg van mutaties in exon 13 van het *USH2A* gen.

Over de *Stellar* studie

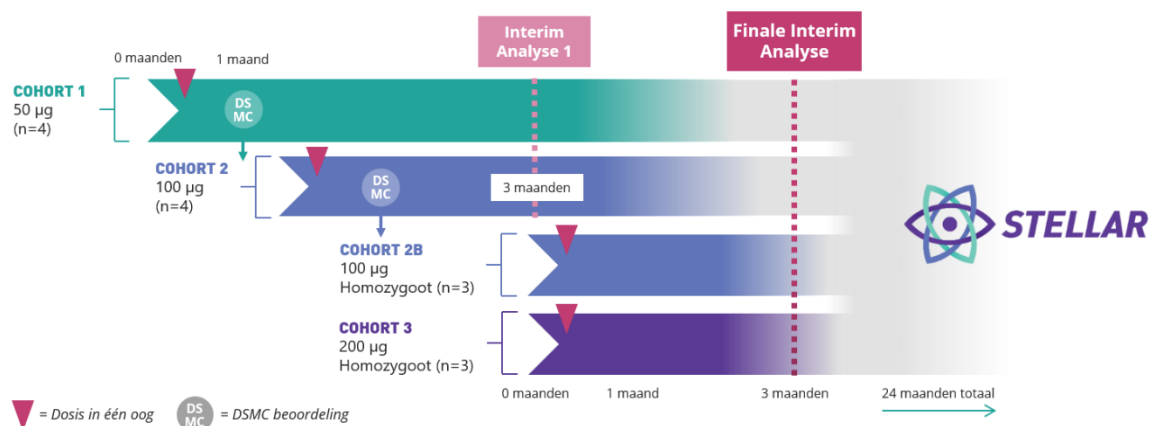
De eerste klinische studie naar [QR-421a](#) in mensen, genaamd *Stellar* is een Fase 1/2 studie in volwassenen die in verschillende mate slechtziend zijn door mutaties in exon 13 van het *USH2A* gen. Deze studie onderzoekt het veiligheidsprofiel en de effectiviteit van QR-421a.

QR-421a is een onderzoeks RNA therapie speciaal ontworpen om exon 13 over te slaan in het RNA met als doel verdere slechtziendheid te voorkomen.

In totaal deden er 20 mensen mee aan de *Stellar* studie. De studie bestond uit vier studiegroepen waarvan drie groepen QR-421a toegediend kregen in verschillende doses. Een vierde groep onderging een schijnprocedure waarbij een intravitreale injectie werd nagebootst maar geen onderzoeksmedicijn werd toegediend. Van elke deelnemer werd één oog behandeld met een enkele injectie of schijnprocedure. Het andere oog bleef onbehandeld als controle. In het onderstaande figuur wordt het studie ontwerp weergegeven.

Figuur 1. QR-421a Fase 1/2 studie in Usher en RP

Inschrijving voltooid; 2e en laatste tussentijdse analyse gedaan



Samenvatting studieresultaten

Alle doelen zijn behaald in de *Stellar* studie: het vinden van een registratie-uitkomst, de dosering, het doseringsinterval en de patienten populatie voor de toekomstige Fase 2/3 studies.

- QR-421a werd goed verdragen en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.
- QR-421a liet een voordeel zien in meerdere oogtests, waaronder zichtscherpte (best corrected visual acuity, of BCVA), zichtveld (static perimetry) en netvlies structuur (OCT).

Bovendien hebben we de belangrijkste informatie verzameld om de vervolgstappen te zetten in het onderzoek, inclusief de juiste registratie-uitkomst, de dosis en het te gebruiken doseringsinterval, en de optimale onderzoekspopulatie is geïdentificeerd voor de volgende fase.

ProQR zal daarom de *Stellar* studie afronden en de deelnemers de kans bieden om over te stappen naar een open-label extensiestudie, de *Helia* studie, waar ze behandeling met QR-421a kunnen voortzetten.

Over de resultaten zegt Robert Koenekoop, MD, MSc, PhD, FRCS(C), FARVO, klinisch wetenschapper bij het Montreal Children's Hospital en Professor bij the McGill University Faculty of Medicine en het Department of Pediatric Surgery:

“Het veiligheidsprofiel en de bevindingen over de werkzaamheid van QR-421a zijn heel bemoedigend.

Ushersyndroom en retinitis pigmentosa door *USH2A* exon 13 mutaties zijn verwoestende netvliesaanomeringen met een grote onvervulde medische behoefte, aangezien er geen

goedgekeurde therapiën zijn om de slechtheid die met deze ziekten gepaard gaat, te behandelen.

De grootste hoop van patiënten is een therapie die de progressie van de ziekte kan stoppen en verder verlies van zicht te voorkomen, en deze bevindingen suggereren dat QR-421a in potentie het zicht kan stabiliseren. Ik kijk erg uit naar de voortgang van dit interessante programma.”

Veiligheidsdata

QR-421a werd bij alle doses goed verdragen. Er werden geen ernstige bijwerkingen opgemerkt en er werd geen ontsteking waargenomen.

Eén deelnemer had verergering van reeds bestaande staar in zowel het behandelde als onbehandelde oog; beide werden door de onderzoeker van de klinische studie beschouwd als niet gerelateerd aan de behandeling. Eén deelnemer had progressie van reeds bestaand cystoïd macula-oedeem (CME) dat met standaardzorg werd behandeld. Zowel staar als CME worden in verband gebracht met het natuurlijk verloop van de aandoening.

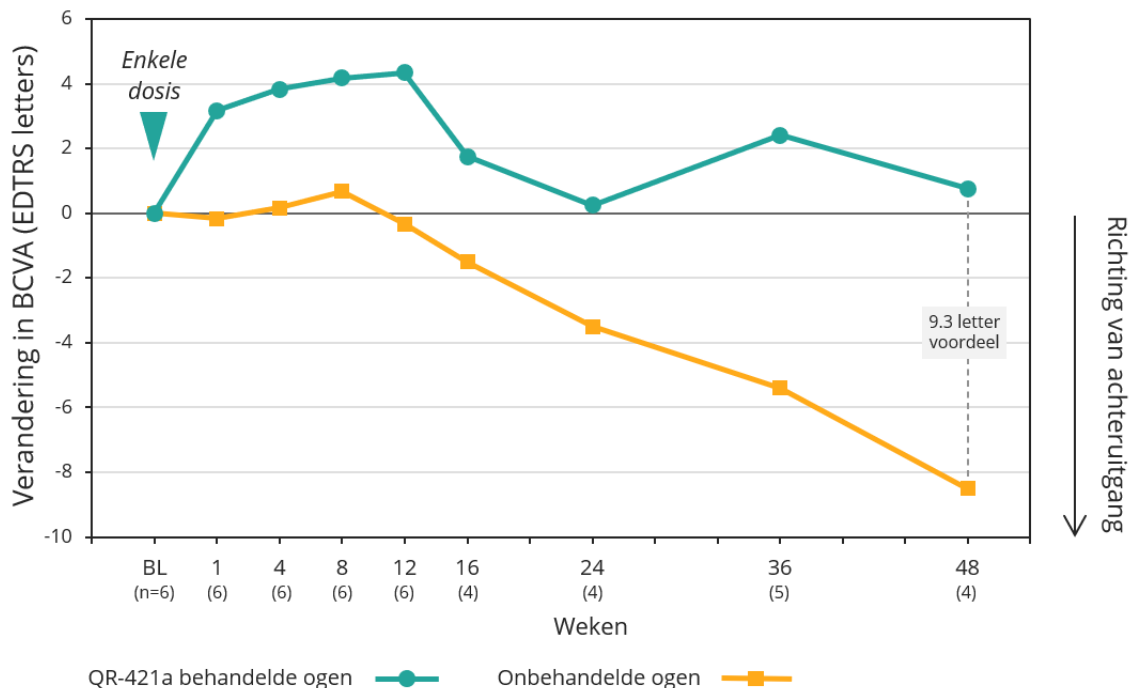
Werkzaamheidsdata

Om te onderzoeken of de proefpersonen baat hadden bij behandeling met QR-421a, werden tijdens het onderzoek verschillende oogmetingen uitgevoerd. De uitkomst van de metingen van de behandelde ogen werd vergeleken met de onbehandelde ogen.

Afhankelijk van hoe vergevorderd de slechtheid van een deelnemer was aan het begin van de studie, waren verschillende metingen informatief. Voor personen met vergevorderde slechtheid is zichtscherpte (BCVA), een meting van het centrale zicht met behulp van een oogkaart, zeer informatief. Voor personen met vroege tot matige slechtheid is het meten van BCVA minder informatief omdat het centrale zicht van deze groep nog niet is afgenomen. Het beoordelen van de gevoeligheid van het netvlies met statische perimetrie is een meer informatieve meting in deze vroege tot matige groep.

Na een enkele injectie met QR-421a vertoonden deelnemers met gevorderde slechtheid een stabilisatie van zichtsscherpte in de behandelde ogen in vergelijking met een natuurlijke afname van zichtsscherpte in de onbehandelde ogen. In feite vertoonden alle deelnemers met gevorderde slechtheid een reactie op zichtsscherpte (een verbetering van 5+ letters ten opzichte van het begin van de studie), terwijl geen van de deelnemers in de schijnbehandelde groep reageerde.

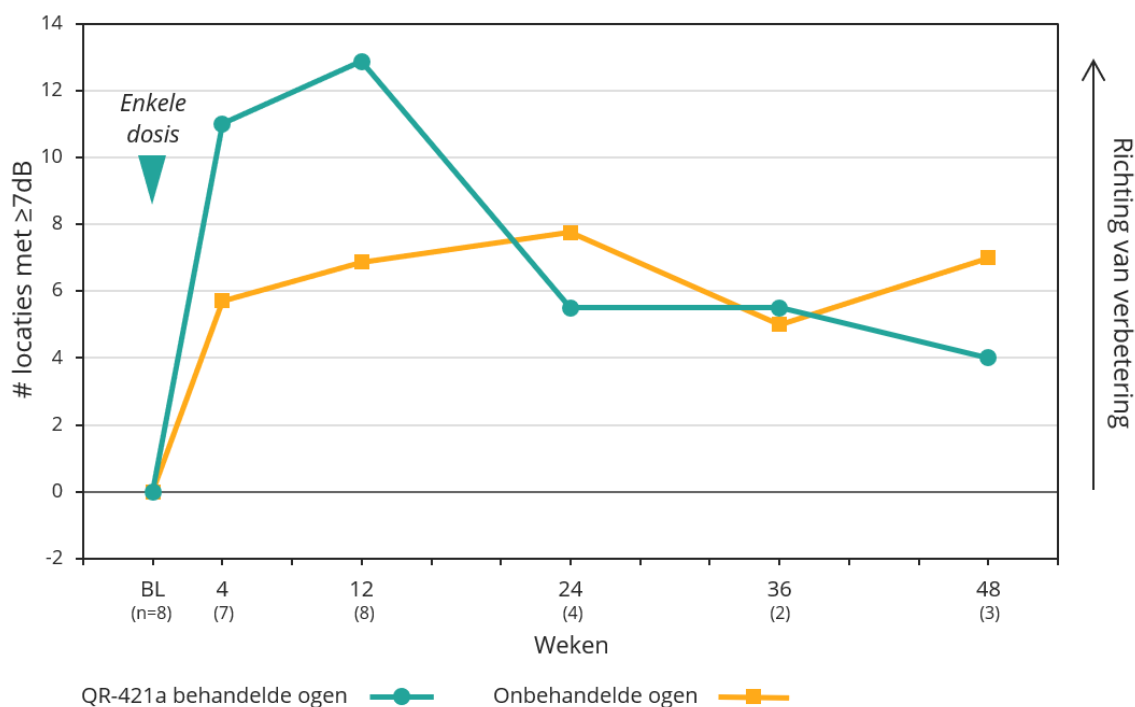
Figuur 2. Gemiddelde verandering vanaf uitgangswaarde in zichtsscherpte (BCVA)
Gevorderde populatie (n=6)



In de deelnemers met vroege tot matige slechtiendheid, verbeterde de gevoeligheid van het netvlies meer in de behandelde ogen dan in de onbehandelde controle ogen.

Figure 3. Gemiddeld aantal netvlieslocaties met een ≥ 7 dB verbetering in netvliesgevoeligheid (statische perimetrie)

Vroege-matige populatie (n=8)



Deze positieve bevindingen werden ondersteund door verbeteringen in andere metingen, waaronder netvliesstructuur gemeten met optische coherentietomografie (OCT) en netvliesgevoeligheid gemeten met microperimetrie.

De drie doses die in de *Stellar* studie werden getest, bleken even actief te zijn zoals voorspeld op basis van preklinisch onderzoek. Er werden geen verschillen waargenomen tussen deelnemers met één of twee mutaties in *USH2A* exon 13 of tussen mensen met Ushersyndroom of RP. Deze bevindingen komen ook overeen met het preklinische onderzoek voor QR-421a.

Vervolgstappen

Op basis van het veiligheidsprofiel en vroege aanwijzingen van werkzaamheid die tot nu toe zijn waargenomen, wil ProQR twee laatste Fase 2/3 klinische studies starten.

Op basis van eerste richtlijnen van regelgevers, zal ProQR protocollen indienen om twee Fase 2/3 studies te kunnen starten. Elke van de studies kan mogelijk dienen als de enige registratiestudie, afhankelijk van de bevindingen.

Aniz Girach, MD, Chief Medical Officer van ProQR aan het woord:

“We zijn verheugd dat we alle doelen hebben bereikt die we voor de *Stellar* studie hebben gesteld, inclusief het bepalen van geschikte registratie-uikomsten, de dosis, het doseringsinterval en de patiëntenpopulatie voor de Fase 2/3 studies.

Met slechts één dosis toonde QR-421a klinisch ‘proof of concept’ aan met een waargenomen voordeel in behandelde ogen vergeleken met onbehandelde ogen in meerdere overeenstemmende oogmetingen. Zoals verwacht zien we voordeel bij zowel vergevorderde als vroege-matige patiënten met deze slopende oogziekte die langzaam verergerd. Dit geeft aan dat we deze belangrijke therapie kunnen voortzetten voor alle patiënten met Ushersyndroom en RP door *USH2A* exon 13 mutaties. We zijn met de regelgevers overeengekomen om protocollen in te dienen om dit medicijn in in de laatste fase van onderzoek te brengen.

Dit is ons tweede programma voor een ernstige erfelijke netvliesandoening die naar de laatste fase van onderzoek gaat. Dit is een validatie van ons RNA-therapieplatform en de mogelijkheid voor ons om deze programma's te ontwerpen en efficiënt door klinische studies te leiden.”

De laatste Fase 2/3 klinische studies, genaamd: *Sirius* en *Celeste*, zullen elk verschillende patiëntenpopulaties bestuderen.



De *Sirius* studie is een Fase 2/3 studie waarin mensen met vergevorderde slechtzienheid zullen worden bestudeerd met een zichtscherpte (BCVA) van 20/40 of slechter. Het voorlopige ontwerp voor *Sirius* is een dubbel-gemaskeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd, 24 maanden durend onderzoek met meerdere doses.



Parallel aan *Sirius* is de *Celeste* studie, een Fase 2/3 studie waarin mensen met vroege tot matige slechtziendheid zullen worden bestudeerd met een zichtscherpte (BCVA) beter dan 20/40. Het voorlopige ontwerp voor *Celeste* is een dubbel-gemaskeerd, gerandomiseerd, gecontroleerd, 24 maanden durend onderzoek met meerdere doses.

We waarderen onze partner van de patiënten belangenvereniging, Benjamin R. Yerxa, PhD, Chief Executive Officer van de Foundation Fighting Blindness, die over de resultaten zegt:

“Er zijn momenteel geen beschikbare behandelingen voor de meer dan 16.000 patiënten met Ushersyndroom type 2A en RP als gevolg van exon 13-mutaties en we zijn erg blij met de potentie die QR-421a heeft laten zien om iets aan deze onvervulde behoefte te doen,

We zijn verheugd om te zien dat QR-421a doorgaat naar de laatste fase van testen. We zijn trots om ProQR te kunnen helpen zodat ze hun pijn van RNA-therapieën verder kunnen ontwikkelen om mogelijk kinderen, volwassenen en gezinnen te helpen die getroffen worden door blindheid als gevolg van *USH2A*-mutaties en andere zeldzame erfelijke netvliesafwijkingen.”

ProQR bedankt de gemeenschap

Het ProQR team wil graag de deelnemers aan de studie bedanken, diegene die hen ondersteunen, de onderzoekers en hun teams voor hun inzet in het ontwikkelen van QR-21a in deze studie.

ProQR blijft zich inzetten om een significante en positieve verandering te brengen in de levens van degenen die leven met Ushersyndroom type 2a en RP. We kijken uit naar voortdurende samenwerking en ondersteuning van de hele Usher- en RP-gemeenschap.

Stay in touch

Voor driemaandelijks nieuws en toekomstige mogelijkheden voor studie-deelname meldt 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.