

# Resultados intermedios del ensayo clínico en fase 1/2 de QR-421a para el síndrome de Usher y RPns

Marzo 2020

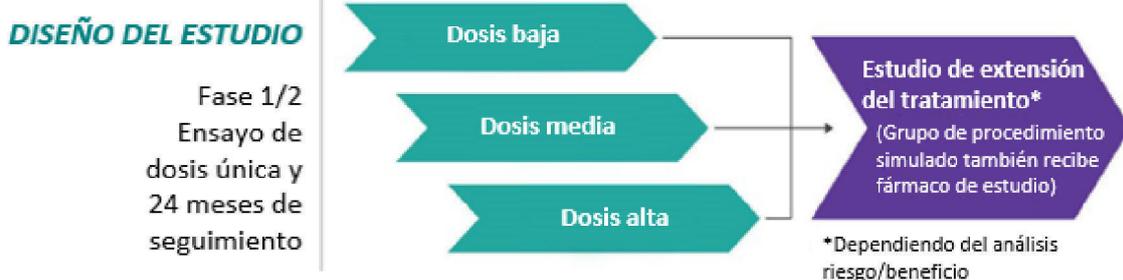
ProQR ha publicado los resultados de un análisis intermedio de tres meses de su ensayo *Stellar* en fase 1/2 de QR-421a, una terapia de ARN en investigación para el tratamiento del síndrome de Usher y la retinosis pigmentaria no sindrómica (RPns) debidos a una mutación (o mutaciones) en el exón 13 del gen *USH2A*.

## Sobre el estudio *Stellar*

El primer ensayo clínico en humanos de QR-421a, llamado *Stellar*, se inició en marzo de 2019 y actualmente está en curso. El estudio en fase 1/2 incluye adultos que experimentan pérdida de visión debido a mutaciones en el exón 13 del gen *USH2A*. Este estudio está diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de QR-421a, además del beneficio para el paciente. Los participantes estarán en el estudio durante dos años.

QR-421a es una terapia de ARN en investigación diseñada para eliminar el exón 13 en el ARN con el objetivo de detener o revertir la pérdida de visión.

Hasta el momento, se incluyeron 14 participantes en el estudio *Stellar*. Dos grupos de 4 participantes recibieron una sola inyección en un ojo de la dosis baja de QR-421a (50µg de QR-421a) o de la dosis media (100µg de QR-421a), respectivamente. Otro grupo de 6 participantes sirvió como control en el estudio, recibieron un procedimiento simulado en el que se imitó una inyección intravítrea, pero no se administró ningún fármaco de estudio.



## Resumen de resultados intermedios

Después de que todos los participantes de los primeros grupos estuvieran en el estudio durante al menos tres meses se hizo el análisis intermedio. Los resultados de este análisis sugirieron que QR-421a administrado como una sola inyección intravítrea era seguro y se toleraba bien. QR-421a también mostró evidencia de actividad temprana y favorable. Dos de los ocho participantes de los dos grupos tratados mostraron resultados beneficiosos en múltiples mediciones en el ojo tratado. No se observó una respuesta similar en los seis participantes incluidos en el grupo de control ('procedimiento simulado').

Basándonos en estos primeros resultados positivos continuaremos el ensayo según lo diseñado. Ampliaremos el grupo de dosis media incluyendo participantes adicionales. También iniciaremos el grupo de dosis alta. El estudio se realiza en centros especializados en Norteamérica y países europeos seleccionados.

### **Resultados intermedios de la fase 1/2 de QR-421a para el síndrome de Usher y RPns**

El análisis intermedio (AI) se basa en datos de nueve y tres meses del primer y segundo grupo de dosis, respectivamente, del ensayo clínico *Stellar* en fase 1/2 de QR-421a. El ensayo *Stellar* es un estudio aleatorio, de dosis única ascendente, multicéntrico global, longitudinal, de 24 meses, que incluye un tratamiento activo con QR-421a frente a un procedimiento simulado.

Los dos primeros grupos incluyen un total de 14 participantes (de entre 24 y 65 años), de los cuales ocho recibieron una dosis única de QR-421a y seis recibieron un único procedimiento simulado. Se incluyeron seis participantes en el grupo de dosis baja, de los cuales cuatro recibieron tratamiento y dos fueron asignados al azar a la simulación; se incluyeron ocho participantes en el grupo de dosis media de los cuales cuatro recibieron tratamiento y cuatro fueron asignados al azar a la simulación.

Los participantes del estudio varían en las características de la enfermedad con individuos afectados con el síndrome de Usher (6 participantes) y con RPns (8 participantes), en los antecedentes genéticos con individuos homocigóticos (4 participantes) y heterocigóticos (10 participantes) para mutaciones en el exón 13 de *USH2A*, y en la discapacidad visual que va de leve a grave en la primera medición.

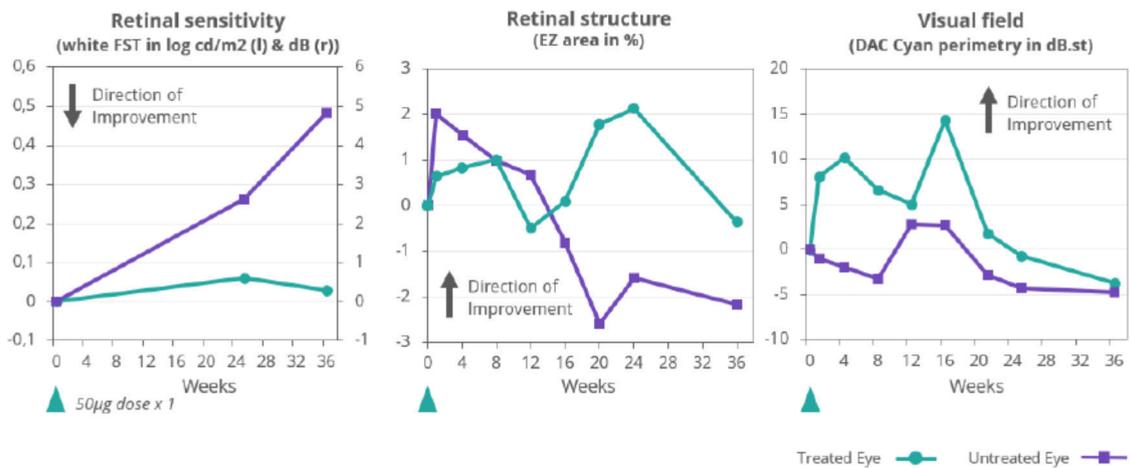
### **Datos de seguridad**

En ambos grupos hasta el momento, se observó que QR-421a se tolera bien sin que se hayan manifestado efectos adversos graves.

### **Datos de eficacia**

En los seis participantes tratados de manera simulada (dos seguidos durante 9 meses y cuatro durante 3 meses), la medición de resultados no demostró un patrón consistente de respuesta. Por el contrario, dos de los ocho participantes tratados con QR-421a (uno de cada grupo de dosis baja y media) mostraron resultados beneficiosos concordantes en múltiples mediciones.

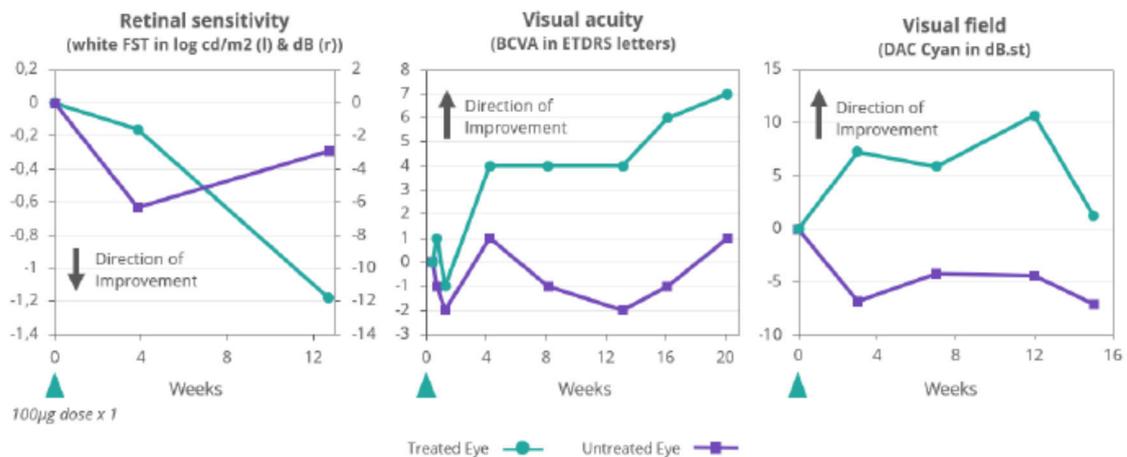
**Figura 1. Respondedor 1: Beneficio observado en la función visual y la estructura de la retina después de una dosis única de 50µg de QR-421a**  
*Mujer de 30 años con síndrome de Usher y discapacidad visual moderada*



**Figura 1.** Para el respondedor 1 inicio de actividad observado en la visita de 3 meses. El beneficio se mantuvo durante 6 meses o más, lo que es consistente con la vida media esperada de QR-421a en los fotorreceptores. Se observó beneficio en relevantes mediciones de resultados apropiadas para la gravedad de la enfermedad de los participantes, incluida la sensibilidad retiniana (gráfica izquierda) medida por la prueba de umbral completo (FST) [deterioro de 5 dB en el ojo no tratado, el ojo tratado permaneció estable], el campo visual (gráfica derecha) medido por perimetría cromática adaptada a la oscuridad (DAC) [15 dB de mejora en la sensibilidad periférica en el ojo tratado, cambio de -5 dB en el ojo no tratado], y estructura retiniana (gráfico central) medida por tomografía de coherencia óptica (OCT) de la zona del elipsoide del fotorreceptor (área EZ). Para FST y OCT, el ojo no tratado mostró un deterioro discreto mientras que el ojo tratado permaneció estable. Para la perimetría DAC el ojo no tratado no cambió, mientras que el ojo tratado mostró mejoría.

**Figura 2. Respondedor 2: Beneficio observado en la función visual después de una dosis única de 100µg de QR-421a**

*Hombre de 60 años con retinosis pigmentaria no sindrómica y discapacidad visual severa*



**Figura 2.** Para el respondedor 2 inicio de actividad observado a los 3 meses. Se observó un beneficio en relevantes mediciones de resultados apropiadas para la gravedad de la enfermedad de los participantes, incluida la sensibilidad retiniana (gráfica izquierda) (mejoría de la FST en 12 dB en el ojo tratado, sin mejoría en el ojo no tratado), la agudeza visual (gráfica central) medida por BCVA (mejora de 7 letras en el ojo tratado, que es más de una línea en la tabla optométrica ETDRS, en comparación con ningún cambio en el ojo no tratado) y el campo visual (gráfica derecha) (hasta 10 dB de mejoría en la perimetría DAC en el ojo tratado, con deterioro en el ojo no tratado).

**Próximos pasos**

Basándonos en el perfil de seguridad y la eficacia temprana observada hasta la fecha, ProQR ampliará el grupo de dosis media con individuos adicionales homocigóticos para mutaciones en el exón 13 (tienen mutaciones en el exón 13 en ambas copias del gen *USH2A*). Paralelamente, está previsto que comience un grupo de dosis alta (200µg de QR-421a). Se planificará otro análisis intermedio de seguridad y eficacia una vez que todos los participantes adicionales hayan alcanzado al menos tres meses de tratamiento.

Palabras de David Rodman, M. D., vicepresidente ejecutivo de investigación y desarrollo de ProQR: "El objetivo del análisis intermedio del ensayo *Stellar* de 24 meses de QR-421a fue evaluar la seguridad y los primeros signos de eficacia. Lo hicimos con el propósito de informar de los próximos pasos en el desarrollo y la estrategia futura del ensayo clínico. Estamos satisfechos con el perfil de seguridad actual y nos animan mucho las primeras señales de actividad en el ensayo. Los resultados respaldan la continuación del mismo según lo planeado para identificar una ruta de desarrollo potencial para la patente".

### **Agradecimientos del equipo clínico**

El equipo de ProQR desea agradecer a los participantes del estudio, a sus cuidadores, los investigadores y su personal por el apoyo en el desarrollo de QR-421a en este ensayo.

ProQR mantiene su compromiso de lograr un impacto significativo y positivo en las vidas de las personas afectadas con el síndrome de Usher tipo 2a y la RP no sintomática. Esperamos la colaboración y el apoyo continuos de todos los afectados con Usher y RP.

### **Contacto**

Para conocer noticias trimestrales y oportunidades de participación en estudios futuros suscríbase al boletín en [www.proqr.com/eye-connect/](http://www.proqr.com/eye-connect/) o síganos en redes sociales. Si tiene alguna pregunta, por favor consulte a su médico o puede comunicarse con Pro QR en [patientinfo@proqr.com](mailto:patientinfo@proqr.com).