

# Résultats Positifs d'une Etude Clinique de Phase 1/2 de QR-421a dans Le Syndrome d'Usher et RP

Mars 2021

ProQR a publié des résultats positifs dans le cadre de l'étude clinique de Phase 1/2 *Stellar* de QR-421a, une thérapie ARN en développement pour le traitement du Syndrome d'Usher et la Rétinite Pigmentaire (RP) due à une ou des mutation(s) au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A*.

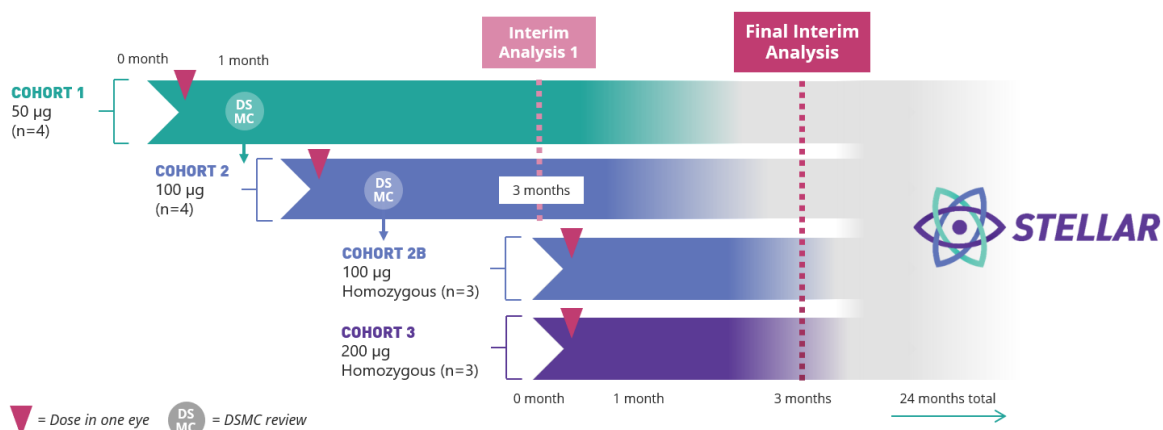
## A propos de l'étude clinique *Stellar*

*Stellar* est le premier essai clinique chez l'humain évaluant la thérapie [QR-421a](#). Cette étude de Phase 1/2 inclue des participants adultes présentant différents degrés de perte de vision due à une ou des mutation(s) au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A*. Cette étude clinique a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de QR-421a.

QR-421a est une thérapie ARN expérimentale qui évite l'exon 13 situé au niveau de l'ARN, technique appelée « exon skipping », visant à stopper la progression de la perte de vision.

Au total, 20 participants ont intégré l'étude *Stellar*. La conception de l'essai consistait en 4 groupes d'étude dont 3 ont reçu QR-421a à 3 différentes doses. Le quatrième groupe a reçu un traitement appelé "sham" qui consiste en une simulation d'injection intravitréenne mais aucune injection n'est effectuée et aucune thérapie à l'essai n'est injectée. Pour chaque participant, un seul œil a été traité avec une unique injection de QR-421a ou bien avec "sham", le deuxième œil non traité a été utilisé comme contrôle. Le graphique ci-dessous représente la conception de l'essai.

**Figure 1. Essai de Phase 1/2 de QR-421a pour Usher et RP non syndromique**  
*Recrutement terminé ; 2ème et dernière analyse intermédiaire*



## Résumé des résultats de l'essai clinique *Stellar*

L'étude *Stellar* a atteint tous ses critères d'analyse intermédiaire, incluant la détermination des critères d'évaluation pour l'étude d'enregistrement, la dose, la fréquence d'administration ainsi que la population de patients pour les futures essais cliniques pivots de Phase 2/3.

- QR-421a a présenté un bon profil de tolérance. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté.
- QR-421a a aussi démontré un bénéfice dans plusieurs critères de mesure de la vision, incluant l'acuité visuelle (appelée meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC)), la périmétrie statique et l'imagerie rétinienne (tomographie par cohérence optique (TCO)).

ProQR va progressivement stopper l'essai clinique *Stellar* et offrir aux participants la possibilité de continuer le traitement avec QR-421a dans une étude d'extension en ouvert, appelée *Helia*.

Après analyse des résultats, Robert Koenekoop, MD, MSc, PhD, FRCS(C), FARVO, médecin chercheur au Montreal Children's Hospital et Professeur à la faculté de médecine de l'Université de McGill et du Département de Chirurgie Pédiatrique a souligné :

"Les profils de sécurité et d'efficacité de QR-421a sont très encourageants.

Le syndrome d'Usher et la Rétinite Pigmentaire non-syndromique due à une ou des mutation(s) au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A* sont des maladies rétinienne graves. Elles représentent un besoin médical important non couvert, n'ayant actuellement aucune thérapie approuvée pour traiter la perte de vision causée par ces maladies.

Le plus grand espoir pour les patients est d'avoir accès à une thérapie qui permettrait de stopper la progression de la maladie et éviter la perte de vision. Ces résultats suggèrent

que QR-421a a le potentiel de stabiliser la vision. Je me réjouis à la perspective de voir ce programme passionnant progresser vers la mise en place d'essais cliniques pivot."

### **Les données de sécurité**

QR-421a a présenté un bon profil de tolérance. Aucun effet indésirable grave n'a été reporté et aucune inflammation n'a été observé.

Un participant a présenté une aggravation de cataractes préexistantes au niveau de ses deux yeux (traité et non traité) ; les deux cataractes ont été jugées comme non liées au traitement par les investigateurs. Un participant a présenté une progression d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) préexistant qui a été prise en charge et traitée par les recommandations en place. Le développement de cataractes et d'OMC sont des symptômes associés avec l'évolution naturelle de la maladie.

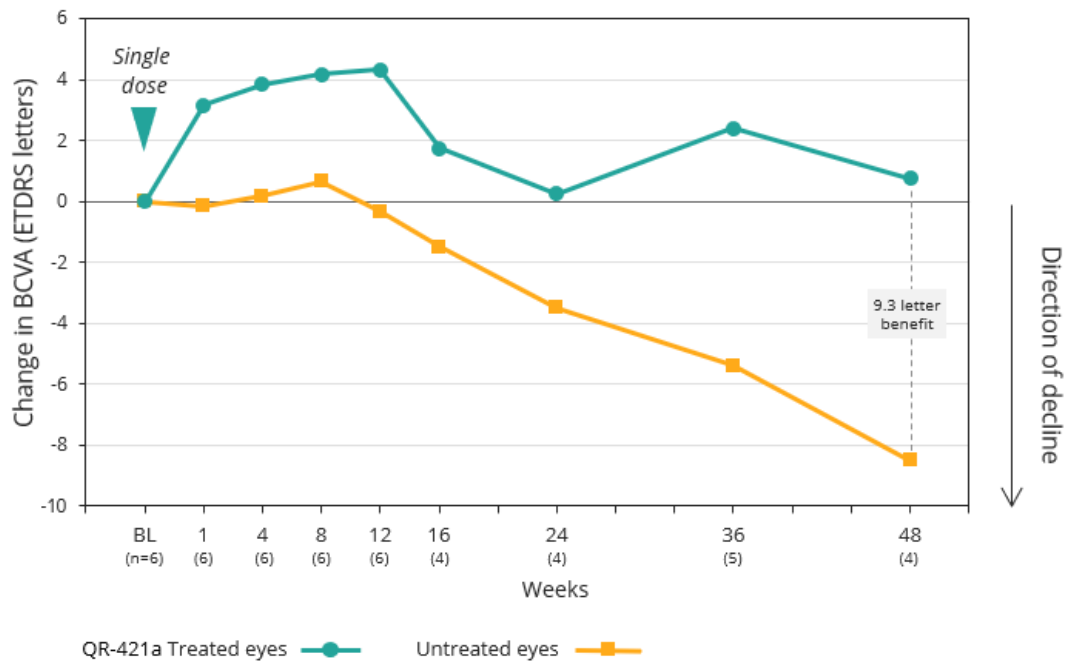
### **Les données d'efficacité**

Pour déterminer si les participants ont bénéficié du traitement avec QR-421a, plusieurs tests évaluant la vision ont été effectués au cours de l'étude. Les résultats des évaluations des yeux traités ont été comparés aux yeux non traités.

Suivant l'état de progression de la maladie et le niveau de perte de vision d'un participant au début de l'étude, différentes mesures de la vision sont informatives. Pour les participants à un stade avancé de la maladie, la meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) est une mesure très instructive évaluant la capacité visuelle centrale à l'aide d'une échelle d'acuité visuelle. Pour les participants au stade précoce à modérée de la maladie, l'évaluation de la MAVC est moins instructive, la vision centrale de ces patients n'ayant pas encore été impactée par la maladie. L'évaluation de la sensibilité rétinienne par périmétrie statique est une mesure plus informative dans ce groupe précoce à modéré.

Après une unique injection de QR-421a, les participants à un stade avancé de la maladie ont démontré une stabilisation de leur acuité visuelle au niveau de leur œil traité en comparaison à un déclin naturel de l'acuité visuelle observé au niveau de l'œil non traité. De plus, tous les participants à un stade avancé de la maladie ont démontré une réponse au niveau de leur acuité visuelle (amélioration de 5+ lettres sur l'échelle d'acuité visuelle) alors qu'aucun participant dans le groupe « sham » n'a présenté de réponse.

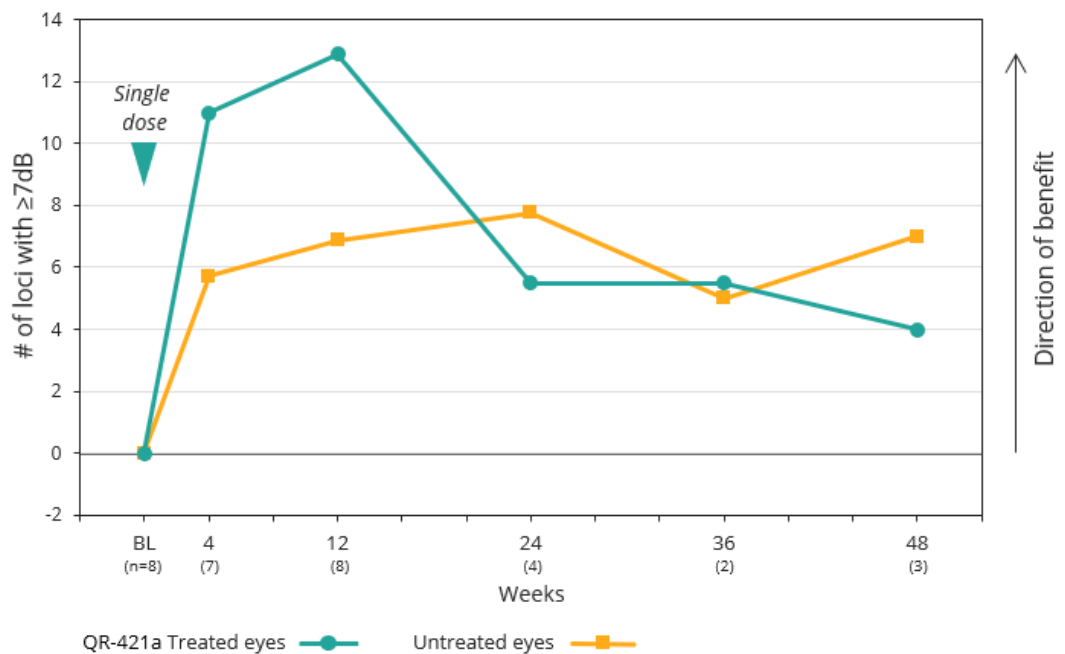
**Figure 2. Changement moyen de la MAVC par rapport à la valeur de base**  
*Population à un stade avancé de la maladie (n=6)*



Chez les participants à un stade précoce à modérée de la maladie, la sensibilité rétinienne s’est davantage améliorée au niveau de l’œil traité en comparaison de l’œil non traité.

**Figure 3. Changement moyen du nombre de loci avec amélioration de  $\geq 7$ dB par périmétrie statique rétinienne**

*Population à un stade précoce à modérée de la maladie (n=8)*



Ces résultats positifs ont également été supportés par l'observation d'améliorations dans d'autres mesures telles que la structure rétinienne évaluée par tomographie par cohérence optique (TCO) et la sensibilité rétinienne évaluée par micro-périmétrie.

Les 3 doses étudiées dans l'essai clinique *Stellar* ont été reportées être toutes aussi actives comme prédit par les données précliniques. Aucune différence n'a également été observée au regard des participants ayant soit une ou deux mutations au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A* ; ou bien entre les participants atteints du Syndrome d'Usher ou de RP. Ces résultats sont cohérents avec les données précliniques de QR-421a.

### **Prochaines étapes**

Au regard du profil de sécurité, des signes préliminaires d'efficacité observés à ce jour, ainsi que des premiers retours fournis par les Agences Réglementaires, ProQR prépare la mise en place de deux essais cliniques pivots de Phase 2/3.

Un message d'Aniz Girach, MD, Chief Medical Officer chez ProQR :

"Nous sommes très heureux de reporter aujourd'hui que l'essai clinique Stellar a atteint tous ses objectifs incluant la détermination des critères d'évaluation pour l'étude d'enregistrement, la dose, la fréquence d'administration ainsi que la population de patients pour les futures essais cliniques pivots de Phase 2/3.

Avec seulement une dose, QR-421a a démontré la preuve de son concept clinique, les bénéfices étant observés dans plusieurs mesures concordantes dans les yeux traités en comparaison aux yeux non-traités. Comme attendu, nous observons des bénéfices chez les participants aussi bien à un stade précoce/modéré qu'avancé dans cette maladie rétinienne invalidante, à progression lente. Ces résultats nous permettent d'envisager la prochaine étape de développement clinique pour cette thérapie et ce, chez tous les patients atteints du Syndrome d'Usher ou de Rétinite Pigmentaire due à une ou des mutation(s) au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A*. Nous avons déjà entamé les discussions avec les Agences Réglementaires au sujet de protocoles pour démarrer les essais pivots.

QR-421a est actuellement notre second programme visant une maladie rétinienne génétique grave qui entre en phase de développement clinique pivotal. Cela valide davantage notre plateforme de thérapies ARN ainsi que nos capacités à concevoir et à mener efficacement ces programmes à travers le développement clinique."

Le deux essais cliniques pivots de Phase 2/3, appelés : *Sirius* et *Celeste*, étudieront deux différentes populations de patients.



L'étude *Sirius* est un essai clinique de Phase 2/3 qui évaluera l'efficacité et la sécurité de QR-421a chez les participants à un stade avancé avec une meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) égale ou inférieure à 20/40. Le design préliminaire de l'essai *Sirius* prévoit d'inclure plusieurs doses, d'être à double insu, randomisé, contrôlé et d'une durée de 24 mois.



L'étude *Celeste* sera conduite en parallèle de *Sirius*. L'étude *Celeste* est un essai clinique de Phase 2/3 qui évaluera l'efficacité et la sécurité de QR-421a chez les participants à un stade précoce à modéré de la maladie avec une meilleure acuité visuelle avec correction (MAVC) supérieure à 20/40. Le design préliminaire de l'essai *Celeste* prévoit d'inclure plusieurs doses, d'être à double insu, randomisé, contrôlé et d'une durée de 24 mois.

Nous valorisons les retours faits de la part des groupes patients. Benjamin R. Yerxa, PhD, Chief Executive Officer chez la Foundation Fighting Blindness, nous fait part de son avis après avoir vu les résultats :

"Il n'y a actuellement aucun traitement disponible pour les plus de 16,000 patients atteints du syndrome d'Usher 2A et RP non syndromique due à des mutations au niveau de l'exon 13 et nous sommes enthousiastes du potentiel que QR-421a présente pour adresser ce besoin médical non couvert.

Nous sommes heureux de voir QR-421a passer à l'étape clinique pivotale et fier de supporter les activités de ProQR, le développement de leur portefeuille de thérapies ARN pour potentiellement aider les enfants, les adultes et les familles touchés par la cécité causée par des mutations *USH2A* et d'autres maladies rétiniennes héréditaires rare."

## **ProQR remercie la communauté Usher et RP**

L'équipe ProQR tient à remercier les participants de l'étude, leurs familles, les chercheurs et le personnel soignant pour le soutien apporté dans le cadre de cet essai visant à évaluer QR-421a.

ProQR a pour mission principale d'aider les patients atteints de maladies génétiques rares tel que le syndrome d'Usher ou bien RP due à une ou des mutation(s) au niveau de l'exon 13 du gène *USH2A*. Nous comptons sur la collaboration et le soutien continu de toute la communauté Usher et RP.

## Contact

Pour les nouvelles trimestrielles et futures possibilités de participation à des études cliniques, inscrivez-vous à la [Newsletter ProQR Eye Connect](#) ou suivez-nous sur les réseaux sociaux. Si vous avez des questions, veuillez consulter votre médecin traitant ou nous écrire à [patientinfo@proqr.com](mailto:patientinfo@proqr.com).