

Un message à la communauté du syndrome d'Angelman – Oak Hill bio

Chères familles et membres de la communauté du syndrome d'Angelman,

Nous nous adressons directement à vous car nous savons que l'annonce récente concernant les résultats négatifs de l'essai de phase 3 ASPIRE sur l'apazunersen (GTX-102) est une nouvelle difficile. Nous avons également entendu les demandes de la communauté souhaitant une mise à jour sur nos projets et notre position.

Nous savons combien la communauté Angelman place d'espoir dans chaque essai clinique, et combien les familles consacrent de leur temps, de leur confiance et de leur engagement à la recherche. La nouvelle communiquée par Ultragenyx est décevante, et nous partageons cette déception avec vous. À toutes les familles qui ont participé à ASPIRE, ainsi qu'aux investigateurs, aux équipes des études et aux représentants des patients qui ont rendu cet essai possible : merci. Votre contribution est précieuse et contribuera à faire progresser la recherche dans ce domaine.

Nous savons également qu'une telle annonce soulève naturellement des questions concernant les autres oligonucléotides antisens (ASO) actuellement à l'étude, notamment le rugonersen et notre essai de phase 3 BEACON actuellement en cours. Nous souhaitons répondre à ces questions aussi ouvertement que possible.

Le rugonersen est différent de l'apazunersen.

Nous ne pensons pas que les résultats obtenus avec l'apazunersen permettent de prédire ceux du rugonersen, pas plus qu'ils ne remettent en cause notre engagement à évaluer rigoureusement le rugonersen dans le cadre de l'essai de phase 3 BEACON actuellement en cours.

Bien que le rugonersen et l'apazunersen appartiennent à la même grande classe de médicaments expérimentaux, appelée oligonucléotides antisens (ASO), **il s'agit de molécules distinctes**, avec des séquences, une chimie et des cibles différentes au sein de l'UBE3A-ATS (le transcrit antisens qui empêche normalement le gène paternel de produire la protéine UBE3A).

Nous restons confiants dans le potentiel du rugonersen et dans l'essai de phase 3 BEACON.

Nous restons convaincus que les ASO ciblant la biologie de l'UBE3A constituent une piste prometteuse pour le développement de traitements du syndrome d'Angelman. Des produits expérimentaux ou des médicaments appartenant à une même classe thérapeutique peuvent présenter des différences importantes en termes de puissance, de propriétés moléculaires, d'activité biologique, de dose, d'exposition et de distribution dans le cerveau.

Le rugonersen a été sélectionné après l'évaluation de plus de 2 500 ASO, à l'issue de nombreux tests *in vitro* (sur des cellules) et *in vivo* (sur des animaux). L'association d'une puissance prometteuse (c'est-à-dire la capacité à produire des effets à faible dose) et d'une bonne sélectivité (c'est-à-dire la capacité à se fixer uniquement sur sa cible) a conduit au développement du rugonersen et à son évaluation dans l'essai de phase 1 TANGELO.

L'essai de phase 1 TANGELO a montré un potentiel prometteur du rugonersen pour améliorer plusieurs domaines importants, notamment la cognition et la communication. Il a également montré une amélioration de l'activité EEG dans la bande delta, ainsi qu'un profil de sécurité et de tolérance jugé acceptable.

L'ensemble de ces données nous donne suffisamment de confiance pour étudier le rugonersen dans le cadre de l'essai de phase 3 BEACON actuellement en cours, dans lequel le rugonersen est administré à une dose de 120 mg toutes les 12 semaines.

Soyons clairs : tout cela ne signifie pas que le rugonersen sera efficace. Nous ne pouvons pas savoir à l'avance comment un essai clinique se terminera, et nous ne prétendons pas le contraire auprès d'une communauté qui mérite honnêteté et transparence. L'objectif de l'essai de phase 3 BEACON est précisément de déterminer si le rugonersen peut apporter un bénéfice significatif aux personnes vivant avec le syndrome d'Angelman.

Notre engagement

Ce que nous pouvons vous promettre, c'est de nous laisser guider par les données scientifiques, de faire de la sécurité des participants notre priorité, de mener l'essai BEACON avec la plus grande rigueur et de communiquer avec cette communauté de manière ouverte et rapide sur ce que nous apprendrons.

Nous restons pleins d'espoir quant au potentiel du rugonersen et, surtout, profondément engagés auprès des personnes et des familles vivant avec le syndrome d'Angelman.

Merci pour la confiance que vous continuez à nous accorder.

Cordialement,

Brenda Vincenzi, MD

Directrice médicale, Oak Hill Bio