

## Ionis annonce des résultats préliminaires positifs de l'essai de phase 1/2a de ION582 pour le syndrome d'Angelman

**Traduction AFSA 16/05/2024**

- ION582 a démontré des améliorations significatives dans de multiples domaines fonctionnels chez les patients porteurs du syndrome d'Angelman.
- ION582 a été sûr et bien toléré à tous les niveaux de doses administrées.
- Ionis prévoit de passer à l'essai pivot pour ION582
- Des données détaillées sur ION582 seront présentées lors d'une prochaine réunion médicale

CARLSBAD, Californie, 16 mai 2024 /PRNewswire/

Ionis Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq : IONS) a annoncé aujourd'hui des données préliminaires positives sur l'étude ouverte de phase 1/2a HALOS avec ION582 concernant le syndrome d'Angelman. ION582 a été sûr et bien toléré dans l'étude et a montré des bénéfices encourageants et significatifs chez les personnes avec le syndrome d'Angelman, avec des améliorations significatives dans des domaines clés du fonctionnement tels que la cognition, la communication et la motricité.

Ionis a également annoncé faire évoluer ION582 de manière indépendante dans le cadre de son portefeuille de médicaments potentiellement clés pour les maladies neurologiques sévères. Ionis prévoit d'examiner les résultats de la phase 1/2a de ION582 avec les autorités réglementaires afin de s'accorder sur la conception du programme pivot. Biogen a choisi de ne pas exercer son option de licence pour ION582.

« Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour le syndrome d'Angelman, qui entraîne des retards de développement, des troubles cognitifs et de graves problèmes de communication, la plupart des personnes étant incapables de parler ou de vivre de façon autonome », a déclaré Lynne Bird, professeur de pédiatrie clinique à l'Université de Californie à San Diego et investigatrice dans l'essai HALOS. « Nous sommes encouragés par les améliorations positives et significatives observées dans l'essai HALOS à travers de multiples mesures, car ces améliorations fonctionnelles pourraient avoir un impact significatif dans la vie des personnes avec syndrome d'Angelman et de leurs aidants. Nous sommes également encouragés par le profil favorable d'innocuité et de tolérabilité observée dans l'essai, ce qui est particulièrement important lorsqu'il s'agit de traiter des enfants. Nous sommes impatients de poursuivre l'évaluation de ION582 dans le cadre d'un programme pivot ».

Le syndrome d'Angelman est causé par une perte de fonction du gène maternel UBE3A. ION582 est conçu pour annuler l'allèle paternel UBE3A afin d'augmenter la production de la protéine UBE3A dans le cerveau. Le syndrome d'Angelman touche environ une personne sur 12 000 à 20 000 dans le monde. Il se manifeste par des retards de développement profonds et graves dans les fonctions motrices, langagières et cognitives, des crises d'épilepsie et une ataxie. Il s'agit d'un trouble neurodéveloppemental sévère qui se manifeste dès la petite enfance et qui entraîne une dépendance complète.

« Nous sommes encouragés par les données de l'étude HALOS et heureux d'ajouter ce médicament prometteur à notre portefeuille indépendant de médicaments pour la neurologie en pleine croissance », a déclaré Brett Monia, Ph.D., directrice générale de Ionis. « Nous sommes impatients de partager des données détaillées lors de la prochaine réunion de la Fondation du syndrome d'Angelman (Angelman Syndrome Foundation, association US) et de faire avancer ION582 vers une étude pivot. Les personnes atteintes du syndrome d'Angelman font face à des défis

neurodéveloppementaux importants et n'ont aucune thérapie approuvée aujourd'hui. Nous nous engageons à travailler en étroite collaboration avec la communauté, les chercheurs et les autorités réglementaires afin de faire progresser ce médicament expérimental prometteur.

La première partie de HALOS était un essai clinique de trois mois à doses multiples ascendantes (MAD) chez 51 patients âgés de 2 à 50 ans, qui évaluait trois doses de ION582. Tous les patients éligibles sont passés à la partie 2 de l'extension à long terme (LTE) de l'essai, qui évalue les deux doses les plus élevées de ION582 pendant 12 mois supplémentaires. La troisième partie de l'étude évaluera les patients éligibles pendant trois années supplémentaires. Les résultats préliminaires étaient disponibles pour tous les patients à quatre mois (un mois après la dernière dose de la partie MAD) et à six mois, et étaient cohérents avec les résultats préliminaires rapportés lors de la réunion de la Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics (FAST) en novembre 2023. Les données préliminaires comprenaient :

- L'évaluation de la sécurité était l'objectif principal de l'essai et ION582 s'est avéré sûr et bien toléré à tous les niveaux de dose. Les événements indésirables de l'essai étaient cohérents avec les antécédents médicaux des patients, le diagnostic de syndrome d'Angelman ou étaient liés à l'administration intrathécale.
- ION582 a montré des effets cohérents sur de multiples mesures objectives et subjectives utilisées pour évaluer le fonctionnement des personnes atteintes du syndrome d'Angelman. Ces mesures comprennent l'échelle de Bayley-4, une échelle médicale objective du fonctionnement clinique, l'échelle Angelman Syndrome Clinical Global Improvement Change (SAS-CGI-C), qui évalue les impressions des cliniciens, et les échelles Vineland-3 et Observer-Reported Communication Ability (ORCA), complétées par les parents. Ces résultats positifs ont été corrélés à des changements positifs dans l'activité EEG, notamment une réduction de l'activité à ondes lentes delta.
- A six mois, environ 65 % des patients ont obtenu une amélioration sur le plan cognitif sur l'échelle Bayley-4. Bien qu'aucune comparaison directe ne puisse être faite, ces améliorations sont supérieures à celles observées dans les études d'histoire naturelle au cours de la même période.
- À six mois, environ 70 % des patients ont montré une amélioration des scores pour la communication réceptive et/ou expressive à la Bayley 4. Bien qu'aucune comparaison directe ne puisse être faite, ces changements ont dépassé les améliorations observées dans les études d'histoire naturelle au cours de la même période.
- A six mois, environ 65 % des patients ont montré des améliorations dans les scores Bayley-4 sur la motricité fine et globale. Bien qu'aucune comparaison directe ne puisse être faite, ces changements dépassent les améliorations observées dans les études de l'histoire naturelle au cours de la même période.

Ionis prévoit de présenter les résultats détaillés de l'essai HALOS lors du colloque de la Fondation pour le Syndrome d'Angelman en juillet. ION582 a reçu la désignation de médicament orphelin aux États-Unis. L'essai ouvert de phase 1/2a HALOS évalue la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique ainsi que certaines mesures de critères cliniques. ION582 est administré par voie intrathécale dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire. Pour plus d'informations sur l'essai HALOS (NCT05127226), consultez le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

*À propos de Ionis Pharmaceuticals, Inc.*

*Depuis trois décennies, Ionis invente des médicaments qui améliorent l'avenir des personnes atteintes de maladies graves. Ionis dispose actuellement de cinq médicaments commercialisés et d'un pipeline de premier plan en neurologie, en cardiologie et dans d'autres domaines où les besoins des patients sont importants. En tant que pionnier des médicaments*

*ciblant l'ARN, Ionis continue de stimuler l'innovation dans les thérapies à base d'ARN tout en faisant progresser les nouvelles approches en matière d'édition génomique. Une compréhension approfondie de la biologie des maladies et une technologie de pointe propulsent notre travail, associé à la passion et à l'urgence de réaliser des avancées qui changeront la vie des patients.*

*Déclarations prospectives de Ionis*

*Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives concernant les activités de Ionis, les prévisions financières et le potentiel thérapeutique et commercial de nos médicaments commerciaux, de ION582, de médicaments supplémentaires en cours de développement et des technologies. Toute déclaration décrivant les objectifs, les attentes, les projections financières ou autres, les intentions ou les convictions de Ionis est une déclaration prospective et doit être considérée comme une déclaration à risque. Ces déclarations sont soumises à certains risques et incertitudes, y compris ceux inhérents au processus de découverte, de développement et de commercialisation de médicaments sûrs et efficaces pour une utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi qu'à la création d'une entreprise autour de ces médicaments. Les déclarations prospectives d'Ionis impliquent également des hypothèses qui, si elles ne se concrétisent pas ou ne se révèlent pas correctes, pourraient entraîner des résultats sensiblement différents de ceux exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives. Bien que les déclarations prospectives de Ionis reflètent le jugement de bonne foi de sa direction, ces déclarations ne sont basées que sur des faits et des facteurs actuellement connus par Ionis. Sauf si la loi l'exige, nous ne nous engageons pas à mettre à jour les déclarations prospectives pour quelque raison que ce soit. Par conséquent, nous vous conseillons de ne pas vous fier à ces déclarations prospectives. Ces risques et d'autres concernant les programmes de Ionis sont décrits plus en détail dans le rapport annuel de Ionis sur le formulaire 10-K pour l'année se terminant le 31 décembre 2023, et le formulaire 10-Q le plus récent, qui sont déposés auprès de la Securities and Exchange Commission (Commission des opérations de bourse). Des copies de ces documents et d'autres documents sont disponibles auprès de la société.*

*Dans ce communiqué de presse, à moins que le contexte ne l'exige autrement, « Ionis », « Société », « nous », « notre » et « nos » se réfèrent tous à Ionis Pharmaceuticals et à ses filiales.*

*Ionis Pharmaceuticals® est une marque déposée de Ionis Pharmaceuticals, Inc. QALSODY® est une marque déposée de Biogen. WAINUATM est une marque déposée du groupe AstraZeneca.*

*Ionis Pharmaceuticals Contact pour les investisseurs : D. Wade Walke, Ph.D. - [info@ionisph.com](mailto:info@ionisph.com) - 760-603-2331  
Contact médias Ionis Pharmaceuticals : Hayley Soffer - [CorporateCommunications@ionisph.com](mailto:CorporateCommunications@ionisph.com) - 760-603-4679*

*1 Mertz LG, Christensen R, Vogel I, Hertz JM, Nielsen KB, Gronskov K, Ostergaard JR. Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis. Am J Med Genet A. 2013;161A:2197-203.*