



To read this update en español, please see below.

November 6, 2024

Dear Angelman syndrome Community,

We are writing to provide an update on Ionis' Angelman syndrome (AS) program. On November 6, 2024, we announced successful alignment with the U.S. Food and Drug Administration (FDA) on our phase 3 study design for the evaluation of ION582 in AS. The announcement can be found [here](#). Ionis will provide an update on the ION582 program at the FAST Global Science Summit on November 9th.

The planned phase 3 clinical trial, called REVEAL, will be a global, randomized, placebo-controlled study to establish the efficacy and safety of ION582 in AS. REVEAL will enroll approximately 200 children and adults with AS with a maternal *UBE3A* gene deletion or mutation. Participants will be randomized 2:1 to ION582 or placebo. The placebo-controlled analysis period will be approximately one year long. Participants will then be eligible to transition to an open-label long-term extension (LTE) phase, where everyone will receive ION582.

Over the coming weeks we plan to discuss and get alignment with additional regulatory agencies, clinicians, and the AS community as we work to initiate the REVEAL study in the first half of 2025.

We are grateful to the Angelman syndrome community, whose collaboration, support, and guidance has been critical to the development of ION582. We look forward to working with the community to advance ION582 to the next stage of development.

Sincerely,

The Ionis Angelman Syndrome Team

For additional questions, please contact: padvocacy@ionis.com

Key Questions and Answers

1. What are next steps for the ION582 development program?

Ionis is currently working to initiate REVEAL, a pivotal phase 3 clinical trial to evaluate ION582 in individuals with Angelman syndrome. The REVEAL trial is intended to establish the efficacy and

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200



safety of ION582 in Angelman syndrome and build on the evidence generated, including from the phase 1/2a HALOS trial.

2. What is ION582?

ION582 is an investigational antisense oligonucleotide (ASO) medicine designed to increase the production of the UBE3A protein in the brain.

3. What is the current status of the phase 1/2a HALOS trial?

HALOS is an open-label, three-part phase 1/2a clinical trial to evaluate safety and tolerability of ION582 in people with Angelman syndrome. Part 1 of the trial, a three-month, multiple-ascending dose study, is complete and all eligible participants transitioned into the Part 2 long-term extension (LTE) portion of the study, which is ongoing. The Part 2 LTE will evaluate ION582 for an additional 12 months. Once eligible participants have completed both Part 1 and Part 2, they can then transition to the Part 3 LTE portion to continue receiving ION582 for an additional three years.

4. When will there be additional information provided about the REVEAL trial?

We will update the community when appropriate as details become available. We recognize the urgent need for medical advancements in Angelman syndrome and are working to advance ION582 to the next stage of development.

MED-US—240018

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200



6 de noviembre de 2024

Estimados miembros de la comunidad relacionada con el síndrome de Angelman:

Les escribimos para proporcionar una actualización sobre el programa de Ionis para el síndrome de Angelman (SA). El 6 de noviembre de 2024, anunciamos la alineación exitosa con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. sobre nuestro diseño de estudio de fase 3 para la evaluación de ION582 en el SA. El anuncio se puede encontrar [aquí](#). Ionis proporcionará una actualización sobre el programa ION582 en la Cumbre Científica Global de la Fundación para la terapéutica del síndrome de Angelman (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics, FAST) el 9 de noviembre.

El ensayo clínico de fase 3 planificado, denominado REVEAL, será un estudio global, aleatorizado, controlado con placebo para establecer la eficacia y la seguridad de ION582 en el SA. En REVEAL se inscribirán aproximadamente 200 niños y adultos con SA con una delección o mutación del gen *UBE3A* materno. Los participantes serán aleatorizados 2:1 a ION582 o placebo. El período de análisis controlado con placebo durará aproximadamente un año. Luego, los participantes serán elegibles para pasar a una fase de extensión a largo plazo (Long-Term Extension, LTE) abierta, en la que todos recibirán ION582.

Durante las próximas semanas, planeamos analizar y lograr la alineación con agencias reguladoras adicionales, médicos y miembros de la comunidad relacionada con el síndrome de Angelman mientras trabajamos para iniciar el estudio REVEAL en la primera mitad del 2025.

Estamos agradecidos con los miembros de la comunidad relacionada con el síndrome de Angelman, cuya colaboración, apoyo y orientación han sido fundamentales para el desarrollo de ION582. Esperamos trabajar con la comunidad para que ION582 pase a la siguiente fase de desarrollo.

Atentamente,

El equipo de Síndrome de Angelman de Ionis
Si tiene preguntas adicionales, comuníquese con: padvocacy@ionis.com

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200



Preguntas y respuestas clave

1. ¿Cuáles son los próximos pasos para el programa de desarrollo de ION582?

Actualmente, Ionis está trabajando para iniciar REVEAL, un ensayo clínico esencial de fase 3 para evaluar ION582 en personas con síndrome de Angelman. El ensayo REVEAL está diseñado para establecer la eficacia y la seguridad de ION582 en el síndrome de Angelman y basarse en la evidencia generada, incluida la del ensayo HALOS de fase 1/2a.

2. ¿Qué es ION582?

ION582 es un medicamento de oligonucleótidos antisentido (Antisense Oligonucleotide, ASO) en fase de investigación diseñado para aumentar la producción de la proteína UBE3A en el cerebro.

3. ¿Cuál es el estado actual del ensayo HALOS de fase 1/2a?

HALOS es un ensayo clínico de fase 1/2a, abierto, de tres partes, para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ION582 en personas con síndrome de Angelman. La parte 1 del ensayo, un estudio de dosis múltiples ascendentes de tres meses, está completa y todos los participantes elegibles pasaron a la parte de extensión a largo plazo (LTE) de la parte 2 del estudio, que está en curso. La LTE de la parte 2 evaluará ION582 durante 12 meses adicionales. Una vez que los participantes elegibles hayan completado la parte 1 y la parte 2, podrán pasar a la parte de LTE de la parte 3 para continuar recibiendo ION582 durante tres años adicionales.

4. ¿Cuándo se proporcionará información adicional sobre el ensayo REVEAL?

Proporcionaremos una actualización a la comunidad cuando sea oportuno, a medida que dispongamos de más detalles. Reconocemos la urgente necesidad de avances médicos en el síndrome de Angelman y estamos trabajando para que ION582 pase a la siguiente fase de desarrollo.

MED-US--2400185

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200