



To read this update in Spanish, please see pages 3 and 4

June 2025

Dear Angelman syndrome community,

We are writing to update you on our Phase 3 clinical trial of ION582, called REVEAL. We are pleased to inform you that the first participant was dosed as part of the study. The REVEAL study is actively recruiting, with additional sites to be added in the coming weeks and months.¹

REVEAL is a global, randomized, placebo-controlled study to establish the efficacy and safety of ION582 in Angelman syndrome (AS). REVEAL will enroll approximately 200 children and adults with AS with maternal *UBE3A* gene deletion or mutation. Participants will be randomly assigned to receive ION582 or placebo and will be twice as likely to receive ION582 versus placebo during the placebo-controlled period of the study. 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 ION582.²

We are grateful to the Angelman syndrome community, whose collaboration, support, and guidance have been critical to the development of ION582. We thank the current and future ION582 study participants, their families, and clinical investigators for their significant contributions in advancing research.

Sincerely,

The Ionis Angelman Syndrome team

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



Key Questions and Answers

Where can a person learn more about REVEAL?

Your doctor should be your primary source of information regarding clinical trials. You can find more information about REVEAL at www.ionisRevealStudy.com and <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>

In addition, contact our Clinical Trial Center at 1-844-285-7172 or via email at IonisION582-CS2@clinicaltrialmedia.com for information on actively enrolling clinical trial sites.

How are potential trial participants identified and enrolled into REVEAL?

Clinical investigators at each clinical trial site are responsible for identifying and enrolling participants in REVEAL. Potential participants interested in enrolling should speak with their doctor and/or contact a clinical trial location open for enrollment as listed on <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>.

When will more clinical trial sites for REVEAL open?

We are working diligently to open clinical trial sites in several different countries. We anticipate that additional sites will be activated in the United States and other countries in the coming weeks and months.

Opening a clinical trial site involves many activities. Each site will become active after completing all necessary steps, including staff training on trial procedures and approval from local institutional review boards and other relevant regulatory bodies. Timelines are subject to change. Therefore, Ionis does not provide the list of sites before they become activated for enrollment. When activated, sites will be added to REVEAL's information page here <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>.

References:

1. Ionis Press Release <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/first-patient-dosed-pivotal-phase-3-reveal-clinical-study-ion582> (Accessed June 11, 2025)
2. Clinical Trial Webpage <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609> (Accessed May 22, 2025)

MED-US—2500338 06/2025

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200



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

Les escribimos para brindarles información actualizada sobre nuestro ensayo clínico de fase 3 de ION582, denominado REVEAL. Nos complace informarles que el primer participante recibió la dosis del fármaco en el estudio. Se está reclutando a pacientes activamente para el estudio REVEAL, y se agregarán más centros en las próximas semanas y meses.¹

REVEAL es un estudio global, aleatorizado, controlado con placebo para establecer la eficacia y la seguridad de ION582 en el síndrome de Angelman (SA). En REVEAL, se inscribirán aproximadamente 200 niños y adultos con SA con una delección o mutación del gen *UBE3A* materno. Se asignará a los participantes aleatoriamente para recibir ION582 o un placebo, y tendrán el doble de probabilidades de recibir ION582 que el placebo durante el período controlado con placebo del estudio. 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 ION582.²

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. Agradecemos a los participantes actuales y futuros del estudio ION582, a sus familias y a los investigadores clínicos por sus contribuciones significativas en el avance de la investigación.

Atentamente,

El equipo de síndrome de Angelman de Ionis
Si tiene preguntas adicionales, escríbanos a padvocacy@ionis.com



Preguntas y respuestas clave

¿Dónde se puede obtener más información sobre REVEAL?

Su médico debería ser su principal fuente de información con respecto a los ensayos clínicos. Puede encontrar más información sobre REVEAL en www.ionisRevealStudy.com y en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>.

Además, comuníquese con nuestro Centro de ensayos clínicos al 1-844-285-7172 o por correo electrónico a ionisION582-CS2@clinicaltrialmedia.com para obtener información sobre los centros de ensayos clínicos que están inscribiendo participantes activamente.

¿Cómo se identifican y se inscriben los posibles participantes del ensayo en REVEAL?

Los investigadores clínicos de cada centro del ensayo clínico son responsables de identificar e inscribir a los participantes en REVEAL. Los posibles participantes interesados en inscribirse deben hablar con su médico y/o comunicarse con un centro de ensayo clínico abierto para la inscripción según se indica en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>.

¿Cuándo se abrirán más centros de ensayos clínicos para REVEAL?

Estamos trabajando diligentemente para abrir centros de ensayos clínicos en varios países. Prevemos que se activarán centros adicionales en los Estados Unidos y en otros países en las próximas semanas y meses.

Abrir un centro de ensayo clínico implica muchas actividades. Cada centro se activará después de que se hayan completado todos los pasos necesarios, incluida la capacitación del personal sobre los procedimientos del ensayo y la aprobación de las juntas de revisión institucional locales y otros organismos reguladores relevantes. Los plazos están sujetos a cambios. Por lo tanto, Ionis no proporciona la lista de centros antes de que estén activos para la inscripción. Cuando se activen, los centros se agregarán a la página de información de REVEAL aquí <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609>.

Referencias:

1. Ionis Press Release <https://ir.ionis.com/news-releases/news-release-details/first-patient-dosed-pivotal-phase-3-reveal-clinical-study-ion582> (consultado el 11 de junio de 2025)
2. Página web de ensayos clínicos <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06914609> (consultado el 22 de mayo de 2025)

MED-US—2500339 06/2025

ionis.com

2855 Gazelle Court
Carlsbad, CA 92010

(760) 931-9200