

<https://www.neurologylive.com/view/continued-progress-phase-1-study-antisense-oligonucleotide-ion464-msa>
2024-10-02

Poursuite des progrès dans l'étude de phase 1 de l'oligonucléotide antisens ION464 dans l'AMS

L'ON464 est conçu pour inhiber la production de la protéine alpha-synucléine, afin de réduire l'accumulation de cette protéine dans le cerveau. Cette accumulation est considérée comme un facteur clé de la neurodégénérescence dans l'AMS et la maladie de Parkinson.



Regan Fong, directeur exécutif du développement clinique en neurologie chez Ionis
Crédit : LinkedIn

Dans une mise à jour de l'essai HORIZON (NCT04165486), une étude de phase 1/2 à doses uniques et multiples croissantes d'ION464 (Ionis Pharmaceuticals) chez des patients atteints d'atrophie multisystémique (AMS), le médicament expérimental s'est révélé sûr et bien toléré jusqu'à présent, sans événement indésirable grave ni décès lié au médicament étudié. L'ION464, également connu sous le nom de BIIB101, est un médicament antisens conçu pour inhiber la production de la protéine alpha-synucléine et

représente une thérapie potentielle pour un groupe de maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson (MP) et l'AMS.¹

Présentée lors du Congrès international 2024 sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement (MDS), qui s'est tenu du 27 septembre au 1er octobre à Philadelphie, en Pennsylvanie, l'affiche présentait les caractéristiques initiales des 22 premiers participants à l'étude. Parmi eux, 36 % étaient des femmes, 91 % étaient de race blanche, 45 % présentaient un syndrome parkinsonien associé à l'AMS et 73 % une AMS probable. À ce jour, les effets indésirables apparus sous traitement et enregistrés pendant la prise du médicament à l'étude incluent des chutes (25), des infections urinaires (12), des céphalées (6), des contusions (5) et des cervicalgies (3).

L'étude, menée par Regan Fong, directeur exécutif du développement clinique en neurologie chez Ionis, et ses collègues, inclut une quarantaine de patients adultes atteints d'AMS. Elle se divise en deux parties : la première, une phase d'administration de doses multiples croissantes (DMC), évalue la sécurité, la tolérance, les propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de l'ION464 ; la seconde, une étude d'extension à long terme en ouvert, vise à approfondir l'étude des effets du traitement. Le critère d'évaluation principal est la sécurité et la tolérance, et les critères secondaires incluent l'évaluation de la PK de l'ION464 et son effet pharmacodynamique sur les concentrations d' α -synucléine totale dans le liquide céphalo-rachidien.

La première partie de l'étude comprend une période de sélection pouvant aller jusqu'à six semaines, une période de traitement de douze semaines et une période de suivi de vingt-quatre semaines. La durée de l'étude pour chaque participant à la partie 2 sera d'environ 96 semaines, comprenant une période de traitement de 72 semaines et une période de suivi de 24 semaines.

Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent présenter une perte de terminaisons nerveuses dopaminergiques dans le striatum, compatible avec un syndrome parkinsonien neurodégénératif, évaluée par une lecture visuelle qualitative. Cette évaluation a été réalisée par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) avec DaTscan (injection d'ioflupane I123). À leur entrée dans l'essai, les patients doivent être capables de marcher sans aide sur une distance d'au moins 10 mètres, ne présenter aucun trouble cognitif et n'avoir aucun antécédent familial d'ataxie ou de syndrome parkinsonien, ni de cause génétique connue d'ataxie ou de syndrome parkinsonien.

L'hypothèse est que l'ION464 pourrait réduire les niveaux d'ARNm de SNCA et, par conséquent, diminuer la synthèse de la protéine α -synucléine, ce qui ralentirait l'agrégation de cette protéine et la propagation de la pathologie. À ce jour, les recherches ont montré que des formes altérées et insolubles d' α -synucléine s'accumulent dans le cerveau des patients atteints d'AMS et de MP et sont considérées comme un facteur clé de la neurodégénérescence dans ces maladies.

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé par la FDA pour les patients atteints d'AMS, mais des progrès significatifs ont été réalisés dans ce domaine. Lors du congrès MDS 2024, plusieurs présentations ont mis en lumière des traitements en développement pour cette maladie, notamment l'essai de phase 2 AMULET (NCT05104476) de l'AF82422 de Lundbeck, un anticorps anti- α -synucléine. Bien que le médicament n'ait pas atteint son critère d'évaluation principal, à savoir un ralentissement statistique de la progression de la maladie par rapport au placebo, il a montré des résultats plus marqués chez les patients atteints d'AMS moins sévère. En conclusion, les investigateurs estiment que l'ensemble des données justifie la poursuite du développement de ce médicament, qui devrait entrer prochainement en phase 3 d'essais cliniques.²

Lors de ce même congrès, Alterity a présenté de nouvelles données positives à 12 mois issues d'un essai de phase 2 évaluant son candidat médicament expérimental ATH434 dans le traitement des patients atteints d'AMS avancée (résultats). L'ATH434 est un agent oral conçu pour inhiber l'agrégation de protéines pathologiques impliquées dans la neurodégénérescence.³

Cliquez [ici](#) pour plus d'informations sur le congrès MDS 2024.

RÉFÉRENCES

1. Meilleur K, Seppi K, Krismer F, et al. SNCA Antisense Oligonucleotide for Multiple System Atrophy: HORIZON Trial Update. Présenté au congrès MDS 2024 ; 27 septembre-1er octobre ; Philadelphie, Pennsylvanie. RÉSUMÉ 644

2. Singer W, Zanigni S, Kjaersgaard L, et al. Sécurité et efficacité de l'anticorps monoclonal anti-alpha-synucléine Lu AF82422 pour le traitement des patients atteints d'AMS : résultats de l'essai de phase 2 AMULET. Présenté au : Congrès MDS 2024 ; 27 septembre-1er octobre ; Philadelphie, PA. RÉSUMÉ 20

Continued Progress in Phase 1 Study of Antisense Oligonucleotide ION464 in MSA

ION464 is designed to inhibit the production of the alpha-synuclein protein, aiming to reduce the accumulation of this protein in the brain, which is believed to be a key factor driving neurodegeneration in MSA and Parkinson disease.



Regan Fong, executive director of Clinical Development-Neurology at Ionis
Credit: LinkedIn

In an update of the HORIZON trial (NCT04165486), a phase 1/2 single- and multiple-ascending dose study of ION464 (Ionis Pharmaceuticals) in patients with multiple system atrophy (MSA), the investigational agent was shown to be safe and well tolerated thus far, with no serious adverse events (AEs) or deaths related to the study drug. ION464, also known as BIIB101, is an antisense medicine designed to inhibit the production of the alpha-synuclein protein as a potential therapy for a group of neurodegenerative

disorders that include Parkinson disease (PD) and MSA.¹

Presented at the [2024 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders \(MDS\)](#), held September 27-October 1, in Philadelphia, Pennsylvania, the poster included baseline characteristics of the first 22 participants from the study. Of these, 36% were female, 91% White, 45% with MSA-Parkinsonism, and 73% with probable MSA. To date, the treatment-emergent AEs recorded while on the study drug include falls (25), urinary tract infection (12), headache (6), contusion (5), and neck pain (3).

The study, conducted by senior author Regan Fong, executive director of Clinical Development-Neurology at Ionis, and colleagues includes approximately 40 adult patients with MSA. It is broken into 2 parts: Part 1, a multiple-ascending dose (MAD) portion, evaluates the safety, tolerability, pharmacokinetic (PK), and pharmacodynamic (PD) properties of ION464 whereas Part 2 is an open-label, long-term extension further testing the agent's effects. The primary outcome is safety/tolerability, and secondary outcomes include the evaluation of ION464 PK and the PD effect of ION464 on cerebrospinal fluid levels of total α -synuclein.

Part 1 of the study consists of a screening period of up to 6 weeks, a treatment period of 12 weeks, and a follow-up period of 24 weeks. The study duration for each participant in Part 2 will be approximately 96 weeks, which consists of a 72-week treatment period and a 24-week follow-up period.

To be included in the study, patients must show loss of dopamine nerve terminals in the striatum consistent with neurodegenerative parkinsonism, as assessed with qualitative, visual read. This was done through a single-photon emission computed tomography with DaTscan (ioflupane I123 inject). Coming into the trial, patients must be able to walk unassisted for at least 10 meters, have no cognitive dysfunction, and no family history of ataxia or parkinsonism and known genetic cause of ataxia or parkinsonism.

The hypothesis is that ION464 may be able to reduce levels of SNCA mRNA and subsequently decrease synthesis of α -synuclein protein may decrease the rate of α -synuclein aggregation and spread of the α -synuclein pathology. To date, research has shown that altered and insoluble forms of α -synuclein accumulates in the brains of patients with MSA and PD and is thought to be a key driver of neurodegeneration in these diseases.

There are currently no FDA-approved therapies for patients with MSA, but there has been significant progress in the field. At the 2024 MDS Congress, several presentations showcased therapeutics in development for the disease, including the [phase 2 AMULET trial](#) (NCT05104476) of Lundbeck's AF82422, an anti- α -synuclein antibody. Although the drug did not meet its primary end point of statistically slowing disease progression against placebo, it did show more pronounced results in treating patients with less impaired MSA. All told, the investigators concluded that the totality of evidence supports further development of the agent, which looks to enter phase 3 trials next.²

At the same conference, Alterity presented new positive 12-month data from a phase 2 trial assessing its investigational candidate ATH434 in the treatment of patients with advanced MSA. (results). ATH434 is an oral agent designed to inhibit the aggregation of pathological proteins implicated in neurodegeneration.³

[Click here for more MDS 2024 coverage.](#)

REFERENCES

1. Meilleur K, Seppi K, Krismer F, et al. SNCA Antisense Oligonucleotide for Multiple System Atrophy: HORIZON Trial Update. Presented at: 2024 MDS Congress; September 27-October 1; Philadelphia, PA. ABSTRACT 644

2. Singer W, Zanigni S, Kjaersgaard L, et al. Safety and efficacy of the anti-alpha synuclein monoclonal antibody Lu AF82422 for the treatment of patients with MSA: results from the phase 2 AMULET trial. Presented at: 2024 MDS Congress; September 27-October 1; Philadelphia, PA. ABSTRACT 20

3.