

COMMUNIQUE DE PRESSE



Ipsen annonce la publication dans la revue *Pediatrics* des résultats de l'étude randomisée de phase III démontrant l'efficacité et la tolérance de Dysport® (abobotulinumtoxinA) chez les enfants avec un pied équin dû à une infirmité motrice cérébrale

- Des injections uniques des deux doses (10U/kg/jambe et 15U/kg/jambe) de Dysport® (abobotulinumtoxinA) réduisent de façon significative l'hypertonie musculaire et la spasticité, se traduisant par des bénéfices cliniques et fonctionnels

Paris (France), le 26 janvier 2016 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le journal scientifique *Pediatrics* avait publié¹ les résultats détaillés de l'étude randomisée de phase III (NCT01249417) démontrant à la fois l'efficacité et la tolérance de Dysport® dans le traitement du pied équin chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale.

Cette étude a atteint le critère d'évaluation principal, l'échelle modifiée d'Ashworth (MAS - Modified Ashworth Scale) et le premier critère d'évaluation secondaire, l'évaluation globale du médecin (PGA - Physician Global Assessment), chez les enfants avec un pied équin ayant reçu une injection dans les muscles gastrocnémien et soléaire. Dysport® a démontré une amélioration statistiquement significative de la tonicité musculaire, résultant en une amélioration du bénéfice clinique global à la semaine 4, pour les deux doses testées (10 et 15U/kg pour l'injection unilatérale, ou 20 et 30U/kg pour les injections bilatérales). En outre, quatre semaines après l'injection, l'amélioration de la spasticité et l'atteinte des objectifs de traitement globaux ont également été démontrées de manière statistiquement et cliniquement significative, en comparaison avec le placebo.

Claude Bertrand, Vice-président Exécutif R&D et Chief Scientific Officer d'Ipsen, a déclaré : « *La publication de ces résultats de phase III dans Pediatrics, entérinée par nos pairs, confirme le profil de tolérance et d'efficacité favorable de Dysport® dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, et démontre une amélioration des bénéfices fonctionnels après une injection unique de Dysport®. Les résultats de l'étude confirment la valeur thérapeutique de Dysport® dans le traitement de cette maladie invalidante, cause la plus courante des troubles chroniques de la motricité pendant l'enfance*^{2;3;4}.»

¹ en ligne à l'adresse suivante: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/01/24/peds.2015-2830>

² M.R. Delgado, A.L. Albright. Movement disorders in children: definitions, classifications, and grading systems. *J Child Neurol.* 2003;18 Suppl 1:S1-8.

³ M.L. Aisen, D. Kerkovich, J. Mast, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):844-852.

⁴ M. Yeargin-Allsopp, K. Van Naarden Braun, N.S. Doernberg, R.E. Benedict, R.S. Kirby, M.S. Durkin. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics*. 2008;121(3):547-554.



Le professeur Mauricio Delgado, Directeur du service de neurologie pédiatrique au sein du Texas Scottish Rite Hospital for Children, Professeur de neurologie et de neurothérapie (à l'université du Texas Southwestern Medical Center), et investigateur principal de l'étude, a déclaré : « La publication de cette étude dans *Pediatrics* est une nouvelle importante dans le domaine de la neuro-réadaptation pédiatrique et pour le traitement des enfants avec un pied équin dû à une infirmité motrice cérébrale. Il s'agit de la première étude internationale dans cette population à démontrer d'importantes améliorations de la tonicité musculaire et de la spasticité, se traduisant par des bénéfices cliniques et fonctionnels, après une seule injection. Cette étude confirme la valeur thérapeutique potentielle de Dysport® (abobotulinumtoxinA) chez les enfants souffrant d'infirmité motrice cérébrale et démontre la valeur potentielle de nouvelles méthodes d'évaluation qui pourraient avoir des applications cliniques pratiques. »

À propos de l'étude en double-aveugle de phase III menée sur l'infirmité motrice cérébrale (hémiplégique et diplégique) chez l'enfant souffrant de spasticité des membres inférieurs.

Cette étude de phase III (NCT01249417) était multicentrique, prospective, en double-aveugle, randomisée versus placebo. Elle a été réalisée aux États-Unis, au Mexique, au Chili, en Turquie, en France et en Pologne.

Au total, 241 patients issus de 27 centres ont été randomisés pour être traités avec Dysport® 10U/kg/jambe (n=80), Dysport® 15U/kg/jambe (n=80) ou pour recevoir un placebo (n=81). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de Dysport®, comparée à un placebo, dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale.. La tonicité musculaire et la spasticité ont été évaluées à l'aide de l'échelle modifiée d'Ashworth (MAS) et de l'échelle de Tardieu ; la fonctionnalité des patients a été évaluée à l'aide de l'évaluation globale du médecin (PGA) et de l'échelle de réalisation d'objectifs (GAS - Goal Attainment Scale).

A la semaine 4, les résultats de l'étude ont montré, pour les deux doses, une amélioration significative de la tonicité musculaire par rapport au placebo (critère d'évaluation principal - échelle d'évaluation : échelle modifiée d'Ashworth), avec l'abobotulinumtoxinA ; la différence moyenne des traitements [IC 95 %] par rapport au placebo étaient de : -0,49 [-0,75, -0,23] (p=0,0002) pour 15U/kg/jambe et de -0,38 [-0,64, -0,13] (p=0,003) pour 10U/kg/jambe.

Une amélioration clinique globale significative a également été observée (premier critère d'évaluation secondaire - évaluation globale du médecin) avec une différence moyenne des traitements par rapport au placebo de 0,77 [0,45, 1,10] pour 15U/kg/jambe et de 0,82 [0,50, 1,14] pour 10U/kg/jambe (p<0,0001 pour les deux).

De plus, une amélioration significative de la spasticité (critère tertiaire d'évaluation - échelle de Tardieu) a été observée à la semaine 4. Les deux doses ont amélioré le grade de spasticité Y sur l'échelle de Tardieu, à la semaine 4 (p<0,001). Pour la dose 15U/kg/jambe, les améliorations observées à la semaine 4 ont été également accompagnées d'améliorations significatives de l'angle de ressaut X_{V3} (p=0,0003) et de l'angle de résistance X_{V1} (p=0,01).

A la semaine 4, l'utilisation de l'échelle de réalisation d'objectifs démontre clairement, pour les deux doses testées, que les améliorations de la tonicité et de la spasticité permettent aux patients d'atteindre leurs objectifs fonctionnels globaux, notamment ceux consistant à avoir un meilleur schéma de marche et démarche.

Les deux doses de Dysport® ont été bien tolérées, et il n'y a eu aucune preuve mettant en évidence une relation entre les doses injectées et les événements indésirables. Les événements indésirables liés au traitement (TEAE



- Treatment Emergent Adverse Events) les plus fréquents ont été des infections courantes chez l'enfant (infections des voies respiratoires supérieures). Au sein des groupes ayant reçu de l'abobotulinumtoxinA, un événement indésirable d'épilepsie a été signalé chez cinq patients, alors qu'aucun cas n'a été signalé au sein du groupe placebo ; cependant aucun de ces cas n'a été considéré comme lié au traitement sujet de l'étude et il y avait une surreprésentation du nombre de patients ayant de l'épilepsie au sein des groupes ayant reçu le traitement.

A la fin de l'étude en double aveugle, il a été proposé aux patients de continuer à recevoir un traitement supplémentaire avec Dysport® dans une étude ouverte à long terme.

À propos de Dysport®

Dysport® est une forme injectable de la toxine botulique de type A (BTX-A) qui est isolée et purifiée de la bactérie Clostridium BTX-A. Le produit est fourni sous la forme d'une poudre lyophilisée.

Dysport® a été enregistré pour la première fois au Royaume-Uni, en 1990, pour le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial, et est sous licence dans 82 pays dans diverses indications, incluant le blépharospasme, la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'adulte, le spasme hémifacial, le torticolis spasmodique (précédemment connu sous le nom de dystonie cervicale), la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant due à une infirmité motrice cérébrale, l'hyperhydrose axillaire et les rides de la glabelle.

Dysport® est approuvé dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant dans de nombreux pays européens et internationaux, mais pas aux États-Unis. À ce titre, les données issues des études menées sur les enfants souffrant de spasticité des membres inférieurs sont aux fins d'une utilisation expérimentale de Dysport® aux États-Unis.

A propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe mondial biotechnologique de spécialité qui a affiché en 2014 un chiffre d'affaires supérieur à 1,2 milliard d'euros. Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans 40 pays. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Sa stratégie de développement s'appuie sur 3 franchises : neurologie, endocrinologie et uro-gynécologie. L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de thérapies visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de la vessie ou de tumeurs neuroendocrines. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en médecine générale. Par ailleurs, le Groupe a une politique active de partenariats. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différencierées et innovantes en peptides et en toxines situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences du vivant (Les Ulis, France ; Slough / Oxford, UK ; Cambridge, US). En 2014, les dépenses de R&D ont atteint près de 187 millions d'euros, soit environ 15% du chiffre d'affaires. Le Groupe rassemble plus de 4 500 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémonique : IPN, code ISIN : FR0010259150) et sont éligibles au SRD (« Service de Règlement Différé »). Le Groupe fait partie du SBF 120. Ipsen a mis en place un programme d'American Depository Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré aux Etats-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est www.ipsen.com.

Avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques connus ou non, et d'éléments aléatoires qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et éléments aléatoires pourraient affecter la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers qui sont basés sur des conditions macroéconomiques raisonnables, provenant de l'information disponible à ce jour. De plus, les prévisions



mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par le Groupe et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau produit peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des produits génériques qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et 5 / 6 développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais pré cliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. A ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, le Groupe ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter les changements qui interviendraient sur les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces déclarations sont basées. L'activité du Groupe est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2014 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Médias

Didier Véron
Vice-Président Senior, Affaires Publiques et Communication
Tel.: +33 (0)1 58 33 51 16
Fax: +33 (0)1 58 33 50 58
E-mail: didier.veron@ipsen.com

Brigitte Le Guennec

Responsable Communication Externe Groupe
Tel.: +33 (0)1 58 33 51 17
Fax: +33 (0)1 58 33 50 58
E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Stéphane Durant des Aulnois
Vice-Président Relations Investisseurs
Tel.: +33 (0)1 58 33 60 09
Fax: +33 (0)1 58 33 50 63
E-mail: stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com