



PRESS RELEASE

Ipsen confirme l'acceptation par les autorités réglementaires américaines (FDA) de la demande d'homologation du palovarotène comme premier traitement potentiel de la FOP

- Revue prioritaire à la demande d'homologation accordée, avec une décision prévue le 30 novembre 2021
- L'agence européenne des médicaments (EMA) et Swissmedic ont également validé la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le palovarotène. Swissmedic a également accordé au palovarotène le statut de revue prioritaire.

PARIS, FRANCE, le 28 mai 2021 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que sa demande d'homologation du palovarotène, un agoniste sélectif du RAR γ , agent expérimental administré par voie orale pour la prévention de l'ossification hétérotopique (nouvelle formation osseuse), comme option thérapeutique potentielle pour les patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), une maladie génétique ultra-rare, avait été acceptée par les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration*, FDA). La date prévue de la mesure réglementaire attribuée par la FDA dans le cadre d'un statut de revue prioritaire est le 30 novembre 2021.

La FOP est une maladie génétique ultra-rare dont la prévalence est estimée à 1,36 par million d'individus ; en revanche, le nombre de cas confirmés varie selon les pays.^{1,2} La FOP se caractérise par une ossification hétérotopique (HO), ou la formation progressive d'os hétérotopique dans les tissus mous et conjonctifs,³ qui peut être précédée par des « poussées » ; des épisodes de gonflement douloureux des tissus mous.² Ces poussées sont courantes et contribuent de façon substantielle à la nouvelle formation d'OH, bien que de l'OH puisse se former en dehors des poussées. La formation d'OH est irréversible, entraînant une perte progressive de mobilité et une réduction de l'espérance de vie des patients.³

Le Docteur Howard Mayer, Vice-Président Exécutif, Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen, a déclaré : « *En l'absence de traitements autorisés pour cette maladie évolutive et invalidante, les besoins médicaux non satisfaits sont considérables dans la communauté FOP. Cette année marque le 15e anniversaire de la découverte de la mutation du gène ALK2/ACVR1, responsable de la FOP. La demande d'homologation du palovarotène est une première mondiale dans la recherche d'un traitement potentiel de cette maladie. Chez Ipsen, nos équipes travaillent désormais en étroite collaboration avec les autorités réglementaires pour permettre aux patients atteints de FOP, partout dans le monde, de bénéficier de cette option de traitement potentielle. Nous tenons à remercier tous les patients atteints de FOP, leurs familles, aidant et professionnels de santé qui ont participé au programme clinique du palovarotène.* »

La demande d'homologation du palovarotène s'appuie principalement sur des données de l'essai clinique MOVE en cours, premier essai mondial de phase III multicentrique sur la FOP. MOVE est un essai ouvert, à bras unique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un schéma posologique chronique/épisode du palovarotène sur la réduction du volume annualisé d'ossification hétérotopique chez les patients atteints de FOP. Les analyses post-hoc* du critère d'évaluation principal de l'essai ont démontré une réduction de 62 % du volume moyen annualisé d'OH chez les participants traités par palovarotène (8,821 mm³) (n=97) par rapport aux participants non traités issus d'une étude d'histoire naturelle (23,318 mm³) (n=98) (est. du modèle linéaire nominal pondéré à effets mixtes [wLME] -11,611 mm³, valeur p = 0,0292). En tout, 29,3 % des participants ont signalé au moins un événement indésirable grave, notamment une fermeture précoce du cartilage de croissance (PPC) ou un trouble épiphysaire chez 27,1 % des participants dont le squelette était immature au point de référence.⁴ À la date limite de collecte des données, les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été des affections de la peau et du tissu sous-cutané (97 %), des troubles gastro-intestinaux (77,8 %) et des infections et infestations (74,7 %).⁴

« L'acceptation de la demande d'homologation par la FDA est une étape majeure pour Ipsen et les patients atteints de cette maladie irréversible qu'est la FOP, dont, nous l'espérons, les répercussions seront considérables. » déclare Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D., Chair, Geriatric Medicine & Gerontology, Mayo Clinic College of Medicine. « Ipsen, et toute la communauté FOP, attendent avec impatience les prochaines informations que nous communiquerons la FDA. Il est important de poursuivre nos efforts et de faire progresser la prise en charge des maladies ultra-rares comme la FOP, qui par nature affectent très peu d'individus dans le monde. »

Outre les AMM accordées par l'Agence européenne des médicaments (EMA), Swissmedic et Health Canada, Ipsen prévoit de soumettre des demandes à d'autres agences de réglementation le moment venu.

FIN

À propos du programme clinique du palovarotène dans la FOP

L'étude de phase III MOVE (NCT03312634) est un essai ouvert, à bras unique. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un schéma posologique chronique/épisodique du palovarotène, incluant une dose de 5 mg/jour qui peut être augmentée au début d'une poussée à 20 mg pendant quatre semaines, puis à 10 mg pendant huit semaines. Au terme de la période de posologie épisodique, la posologie chronique de 5 mg par jour est reprise. Toutes les doses sont ajustées en fonction du poids chez les patients à squelette immature (patients de moins de 18 ans ayant une maturité squelettique inférieure à 90 % sur les radios des mains/poignets effectuées au moment de la sélection). L'essai est mené dans plusieurs pays ; Argentine, Australie, Brésil, Canada, France, Italie, Japon, Espagne, Suède, Royaume-Uni et États-Unis.⁵ Deux études d'extension de phase II (PVO-1A-202 [NCT02279095] et PVO-1A-204 [NCT02979769]) sont actuellement en cours : 1) L'étude 202, une extension ouverte de l'étude 201 ; un essai initial de phase II randomisé, en double aveugle et multicentrique ; et 2) L'étude 204, une étude ouverte, destinée à évaluer la sécurité et l'efficacité de différents schémas posologiques du palovarotène chez des patients atteints de FOP en France.

En décembre 2019, une suspension clinique partielle a été décidée pour les participants de moins de 14 ans aux études de phase II (PVO-1A-202/204 et PVO-2A-201) et de phase III (PVO-1A-301) dans tous les sites d'investigation clinique du monde. Cette décision a été prise après le signalement de cas de fermeture précoce du cartilage de croissance (PPC). La décision d'interrompre l'administration du palovarotène chez l'ensemble des participants restants dans l'étude globale de phase III MOVE (PVO-1A-301), ainsi que dans les études d'extension de phase II (PVO-1A-202/204) en cours dans la FOP a été prise par Ipsen le 24 janvier 2020, sur la base des résultats d'une analyse de futilité menée lors de l'analyse intérimaire prévue au protocole (modèle bayésien de Poisson composé avec transformation racine carrée des données du volume de nouvelle formation d'os hétérotopique).

*Des signes encourageants d'activité thérapeutique ont été observés dans les analyses post-hoc de l'essai de phase III MOVE, des résultats partagés avec l'*Independent Data Monitoring* (IDMC), qui les a confirmés. Les analyses post-hoc comprenaient un modèle bayésien de Poisson composé avec transformation racine carrée et des modèles linéaires pondérés à effets mixtes (avec/sans transformation racine carrée des données du volume de nouvel os hétérotopique). En s'appuyant sur les recommandations de l'*Independent Data Monitoring Committee* (IDMC), le Groupe a donc modifié la section « analyse statistique » du protocole de l'essai de phase III MOVE afin de permettre des analyses supplémentaires en complément de l'analyse principale prévue au protocole. Les modifications du protocole se basent sur les observations de l'IDMC selon lesquelles le modèle statistique prévu au protocole pourrait avoir eu une incidence négative sur l'analyse d'efficacité et influencé les conclusions statistiques relatives à un bénéfice thérapeutique majeur en démontrant la futilité du traitement. La posologie pour les patients éligibles de 14 ans et plus a été réinstaurée le 26 mars 2020 dans les programmes de phase II et III pour le palovarotène dans la FOP.

À propos du palovarotène

Le palovarotène est un agoniste sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), agent expérimental, développé comme traitement potentiel pour les patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), une maladie génétique invalidante ultra-rare. Le palovarotène, qui a obtenu les statuts de traitement de maladie pédiatrique rare et d'avancée thérapeutique majeure par la FDA pour le traitement potentiel de la FOP, a été intégré au portefeuille d'Ipsen suite à l'acquisition de Clementia Pharmaceuticals en avril 2019.

À propos de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est une maladie génétique ultra-rare caractérisée par une formation osseuse en dehors du squelette normal, dans les muscles, les tendons et les tissus mous.³ La prévalence estimée de la FOP est de 1,36 par million d'individus ; en revanche, le nombre de cas confirmés varie selon les pays.^{1,2}

About Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de taille moyenne, focalisé sur des médicaments innovants en Oncologie, Neurosciences et Maladies Rares. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en Santé Familiale. Avec un chiffre d'affaires de plus de 2,5 milliards d'euros en 2020, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US ; Shanghai, China). Le Groupe rassemble plus de 5 700 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté en bourse à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'*American Depositary Receipt* (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.ipсен.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. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des déclarations prévisionnelles, notamment les attentes du Groupe quant aux événements futurs, y compris les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les prévisions mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces 7 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 de 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 précliniques 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. Il ne saurait être garanti qu'un produit recevra les homologations nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexacts ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. 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. À 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 2019 du Groupe disponible sur son site web www.ipсен.com.

Pour plus d'informations

Investisseurs

Craig Marks

Vice President, Investor Relations

Adrien Dupin de Saint-Cyr

Investor Relations Manager

+44 7584 349 193

Médias

Jess Smith

Senior Director, Global Communications, R&D and Business Development

+44 7557 267 634

+33 6 64 26 17 49

Maryann Quinn

Director, Product Communications North America

+1 857 529 1151

Références

¹ Lilljestrom, M & Bogard, B 2016, 'The global known FOP population', FOP Drug Development Forum, Boston, MA, 24-25 October.

² Baujat et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017; 12:123.

³ Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP 1:1-111, 2019.

⁴ Pignolo R, Al Mukaddam, M, Baujat, G, Berglund, S, Cheung, A, De Cunto, C, Delai, P, Di Rocco, M, Haga, N, Hsiao, E, Kannu, P, Keen, R, Mancilla, E, Grogan, D, Marino, R, Strahs, A & Kaplan, F 2020, 'Palovarotene (PVO) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): data from the phase III MOVE trial', ASBMR Virtual Meeting, 11-15 September.

⁵ ClinicalTrials.gov. An efficacy and safety study of palovarotene for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. (MOVE), clinicaltrials.gov, viewed March 2021, <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312634>>.

©2021 Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. May 2021 NON-US-002389