

Dysport® (complexe de toxine botulique Clostridium de type A-hémagglutinine) est maintenant approuvé au Royaume-Uni dans le traitement symptomatique de la spasticité des membres supérieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale

- *Première et unique toxine botulique approuvée au Royaume-Uni dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant*
- *Première toxine botulique approuvée dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'enfant en Europe depuis plus de dix ans*

PARIS, France, le 06 Janvier 2020 — Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) au Royaume-Uni avait étendu l'autorisation pour Dysport® au traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez les patients pédiatriques atteints de paralysie cérébrale, âgés de deux ans et plus.

Chez l'enfant, la spasticité est le plus souvent associée à une paralysie cérébrale (CP).^{1,2} Environ 17 millions d'individus dans le monde souffrent de paralysie cérébrale. Selon les estimations au Royaume-Uni, 1 enfant sur 400 naît avec une paralysie cérébrale, 75 à 91 % d'entre eux présentant un type spécifique appelé paralysie cérébrale spastique.^{1,2} Chez ces enfants, la spasticité affecte la tonicité musculaire, les mouvements et les facultés motrices, et les empêche de bouger de façon coordonnée et volontaire, ce qui a des conséquences sur leur capacité à participer aux activités quotidiennes.³

« Les options thérapeutiques comme la toxine botulique de type A constituent une part importante de l'approche pluridisciplinaire du traitement de la spasticité », a déclaré Alison Smith, neuro-physiothérapeute consultante en pédiatrie, NPP Neuro Group, Royaume-Uni. « Elles permettent de bloquer la contraction musculaire et de diminuer ainsi la raideur associée à la spasticité, ce qui permet aux enfants atteints de paralysie cérébrale non seulement d'améliorer leur fonctionnement physique, mais également de se sentir mieux sur les plans mental et émotionnel, grâce à la réalisation de leurs objectifs. Grâce à cette option thérapeutique approuvée pour les membres supérieurs et inférieurs, les patients atteints de spasticité multi-focale bénéficient d'une approche de traitement holistique. »

Cette autorisation s'appuie sur l'étude de phase III qui a démontré que Dysport® réduit les symptômes de la spasticité chez les enfants âgés de deux ans et plus traités pour une spasticité des membres supérieurs due à une paralysie cérébrale, selon l'échelle d'Ashworth modifiée (MAS), l'outil de référence pour l'évaluation de la résistance musculaire associée à la spasticité.⁴ Le profil de sécurité était cohérent avec celui observé dans les indications approuvées pour la spasticité des membres

inférieurs due à une paralysie cérébrale chez l'enfant après des injections répétées. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.⁵

Asad Mohsin Ali, Directeur général d'Ipsen au Royaume-Uni et en Irlande, a ajouté : « Cette approbation est une avancée majeure pour les enfants britanniques souffrant de paralysie cérébrale qui peuvent désormais bénéficier d'un soulagement durable de leurs symptômes entre les injections, de toxine botulique de type A. En tant que père, je suis fier qu'Ipsen soit le premier laboratoire à obtenir cette approbation. Nous aiderons ainsi les enfants à avoir une vie aussi normale que possible. »

Pour traiter efficacement la spasticité, il est nécessaire de mettre en place une approche pluridisciplinaire très spécialisée, associant kinésithérapie et ergothérapie, afin de diminuer l'hyperactivité et le risque de raccourcissement musculaire irrémédiable, ce qui favorise l'activité fonctionnelle et aide les enfants à participer aux activités quotidiennes.⁶

À propos de la spasticité due à la paralysie cérébrale chez l'enfant

La spasticité est une raideur musculaire anormale et involontaire ou une hyperactivité (contractions) d'un groupe de muscles⁷, qui provoque une hypertonie musculaire induisant raideur ou tension.⁸ La paralysie cérébrale est la principale cause d'invalidité chez l'enfant, affectant le fonctionnement et le développement. C'est également la cause la plus fréquente de spasticité chez l'enfant. Environ 17 millions d'individus dans le monde souffrent de paralysie cérébrale. Au Royaume-Uni, on estime qu'1 enfant sur 400 naît avec un type de paralysie cérébrale, et environ 90 % d'entre eux en développeront une forme spastique.^{1,2}

La spasticité des membres supérieurs chez l'enfant provoque des spasmes musculaires dans les muscles du coude, du poignet et des doigts.⁹ La spasticité des membres inférieurs est une maladie qui provoque une raideur musculaire dans le mollet, limitant la flexion de la cheville et faisant pointer le pied vers le bas et l'intérieur.¹⁰ La spasticité des membres supérieurs est la forme de spasticité la plus courante, responsable d'un handicap important, en particulier chez les enfants. L'altération du développement musculaire peut donner lieu à des postures anormales et à des déformations provoquant des douleurs et gênant la réalisation des tâches quotidiennes, comme la toilette.^{11,12}

À propos de l'étude pivotale de Phase III

Dysport® a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée de phase III, en double aveugle, contrôlée contre dose faible, à laquelle ont participé 210 enfants, âgés de 2 à 17 ans, traités pour une spasticité des membres supérieurs.¹³ Des patients ayant un score de 2 et plus sur l'échelle MAS dans les principaux groupes musculaires ciblés (PTMG) ont été recrutés et traités avec des doses de Dysport® de 8 unités/kg (n=70), 16 unités/kg (n=70) ou 2 unités/kg (n=70), injectées dans le PTMG (fléchisseurs du coude : brachial et brachioradial ou fléchisseurs du poignet : fléchisseur radial du carpe et fléchisseur cubital du carpe).¹³ Au terme du traitement initial, trois traitements supplémentaires par Dysport® pouvaient être administrés aux doses prévues de 8 ou 16 unités/kg, ou à des doses supérieures ou inférieures selon l'avis de l'investigateur.¹³ Le critère d'évaluation principal était le changement moyen du score MAS entre la situation de référence et le traitement 1 à la semaine 6 dans le principal groupe musculaire ciblé (fléchisseurs du coude ou fléchisseurs du poignet). Les critères d'évaluation secondaires étaient le score moyen de l'évaluation globale par le médecin (PGA) et le score sur l'échelle de réalisation d'objectifs (GAS) à la semaine 6. Les améliorations de la spasticité ont également été évaluées à l'aide de l'échelle de Tardieu comme critère d'évaluation tertiaire. Des évaluations de sécurité ont également été effectuées.¹³

Dysport® a permis d'obtenir des améliorations statistiquement significatives par rapport à la situation de référence du score MAS dans le PTMG à la semaine 6 (critère d'évaluation principal), avec des doses de 8 unités/kg et de 16 unités/kg par rapport à une dose faible de Dysport® (2 unités/kg) (-2,0, -2,3 et -1,6, respectivement).¹⁴ Au total, 208 patients ont été inclus dans cette évaluation au sein de la population en intention de traiter modifiée (mITT).¹⁴ Dysport® (16 unités/kg) a été associé à un score moyen de l'évaluation globale par le médecin (PGA) de +2,0, sans que la différence entre les groupes du score moyen PGA (2,0, 2,0 et 1,8, respectivement) ou du score moyen sur l'échelle de réalisation d'objectifs (GAS) (52,6, 52,6 et 52,1, respectivement) ne soit statistiquement significative.¹⁴ Dans l'étude sur les membres supérieurs, une majorité de patients ont été retraités entre les semaines 16 et 28. En revanche, chez certains patients, la durée d'action a été plus longue (34 semaines ou plus).¹⁴ Le profil de sécurité était cohérent avec celui observé dans les indications approuvées

pour la spasticité des membres inférieurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale et aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.⁵

À propos de Dysport®

Dysport® est une forme injectable de la neurotoxine botulique de type A (BoNT-A), substance provenant de la bactérie *Clostridium* produisant la BoNT-A qui bloque la transmission efficace des impulsions nerveuses et réduit ainsi les contractions musculaires.¹⁵ Dysport se présente sous forme de poudre lyophilisée. Au 31 décembre 2018, Dysport® bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans différentes indications thérapeutiques dans plus de 85 pays et de plus de 30 ans d'expérience clinique. Dysport® a été approuvé pour la première fois au Royaume-Uni en 1990 dans le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial.¹⁶

Dysport® est indiqué dans le traitement symptomatique de la spasticité focale des membres supérieurs chez l'adulte, des membres inférieurs chez l'adulte affectant l'articulation de la cheville résultant d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme crânien et de la déformation dynamique du pied équin chez les enfants atteints de paralysie cérébrale, de deux ans et plus, en état de se déplacer. Dysport® est également indiqué dans le traitement symptomatique du torticolis spasmodique, du blépharospasme, du spasme hémifacial et de l'hyperhidrose primaire sévère des aisselles ne répondant pas à un traitement topique par antisudorifiques ou antihydrotiques.

Dysport® ne doit être administré que par des médecins ayant été formés de façon appropriée. Pour le traitement de la spasticité focale, Dysport® peut être également administré par des professionnels de santé ayant reçu une formation appropriée et possédant les qualifications requises conformément aux directives nationales (par ex., *Royal College of Physicians*).²

Ipsen a co-développé Dysport® en partenariat avec les organismes publics du Royaume-Uni, notamment le *Centre for Applied Microbiology and Research*¹⁴ et verse une redevance trimestrielle au PHE (*Public Health England*) dont le montant dépassait les 30 millions de livres en 2018.¹⁷

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial focalisé sur l'innovation et la médecine de spécialité. Le groupe développe et commercialise des médicaments innovants dans trois domaines thérapeutiques ciblés : l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares. Avec un chiffre d'affaires de plus de 1,9 milliard d'euros en 2017, 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 du vivant (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US). Le Groupe rassemble plus de 5 400 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté 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.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'événements 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 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 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. 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 inexactes 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 2018 du Groupe disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Christian Marcoux
SVP, Global Communications
+33 (0) 1 58 33 67 94
christian.marcoux@ipsen.com

Kelly Blaney
Vice-Présidente, Global Communications
+44(0)7903 402275
kelly.blaney@ipsen.com

Communauté financière
Eugenia Litz
Vice-Présidente Relations Investisseurs
+44 (0) 1753 627721
eugenia.litz@ipsen.com

Myriam Koutchinsky
Responsable Relations Investisseurs
+33 (0)1 58 33 51 04
myriam.koutchinsky@ipsen.com

Références

1. Shamsoddini, Alireza et al. Management of spasticity in children with cerebral palsy. Iranian journal of pediatrics 2014; 24(4): 345-51.
2. Cerebral Palsy Foundation. Key Facts. Available at: www.yourcpf.org/statistics. Accessed November 2019.
3. Cerebral Palsy Sport. Key facts and statistics. Available at: <http://www.cpsport.org/resources/cerebral-palsy-key-facts-and-statistics/> Accessed November 2019.
4. Craven, B., Morris, A. Modified Ashworth scale reliability for measurement of lower extremity spasticity among patients with SCI. Spinal Cord 2010; 48: 207-213.
5. Ipsen. Data on File.
6. Hoare, J Child Neurol. 2014; 29(8):1066-76.
7. The Hillingdon hospitals NHS Foundation Trust. Patient information leaflet. Spasticity and its management. Last accessed: November 2019.
8. Physical effects of stroke. Stroke Association www.stroke.org.uk. Last accessed: November 2019.
9. Lynn Bar-On et al. Spasticity and its contribution to hypertonia in cerebral palsy. Biomed Res Int. 2015; 2015: 317047.
10. Pirazzini, M., Rossetto, O., Eleopra, R. & Montecucco, C. Pharmacol. Rev. 200-235 (2017). doi:10.1124/pr.116.012658
11. Santos CA, Franco de Moura RC, Lazzari RD, Dumont AJ, Braun LA, Oliveira CS. J Phys Ther Sci 2015; 27(5): 1617-20.
12. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. Lancet 2014; 383(9924): 1240-9.
13. SmPC Dysport 500 Units. 175.1_DYS500_UK.
14. Erbguth FJ. J Neural Transm 2007;115: 559-65.

15. Jitpimolmard S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64(6):751-757.
16. Ipsen. Neuroscience. Available from:<https://www.ipsen.com/our-science/neuroscience/>. Accessed November 2019.
17. Ipsen. Data on File. DYS-UK-003296. May 2019.