



PRESS RELEASE

Ipsen présentera les résultats de MOVE, le premier essai mondial de Phase III sur la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), lors de la réunion annuelle 2020 de l'ASBMR

- Les analyses post-hoc ont démontré une réduction substantielle (62 %) du volume annualisé moyen de nouvelles ossifications hétérotopiques chez les patients atteints de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) qui étaient traités par le médicament expérimental par voie orale palovarotène¹
- Les résultats de la troisième analyse intermédiaire de l'essai MOVE, la première et la seule étude de Phase III multicentrique de ce type, comprenant la plus large étude interventionnelle sur la FOP à ce jour avec 107 participants, suggèrent que le palovarotène pourrait offrir une solution thérapeutique significative aux patients atteints de FOP¹

PARIS, FRANCE, 25 AOÛT 2020 – Ipsen (Euronext: IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui les résultats de l'essai MOVE, la première et la seule étude multicentrique de Phase III sur la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), qui sera dévoilée dans une présentation orale lors de l'édition 2020 de la réunion annuelle de l'*American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), le samedi 12 septembre à de 11h à 12h30 ET. L'administration du palovarotène dans le cadre de l'essai clinique MOVE a été interrompue lorsque le critère de futilité a été atteint dans le cadre de l'analyse intermédiaire prévue au protocole. Cependant, des analyses post-hoc ultérieures ont révélé que le palovarotène, un agoniste du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ) administré par voie orale actuellement en développement clinique, permettait de réduire le volume annuel de nouvelles ossifications hétérotopiques (OH) chez les participants enfants et adultes atteints de FOP. Ces données ont été comparées à celles de patients non traités d'une étude d'histoire naturelle sur 24 mois.¹

Les résultats de l'essai MOVE ont démontré une réduction de 62 % du volume annualisé moyen de nouvelles OH chez les participants traités par palovarotène (8 821 mm³) (n = 97) par rapport aux patients non traités (23 318 mm³) (n = 98) (valeur-p est. du modèle linéaire à effets mixtes pondérés par le nominal [wLME] pour -11 611 mm³ = 0,0292). Une fermeture prématurée du cartilage de croissance (n = 18) ou un trouble épiphysaire (n = 1) a été observé chez 27,1% (19/70) des participants qui présentaient un squelette immature à l'inclusion.¹ Les données de tolérance du palovarotène étaient par ailleurs généralement cohérentes avec les effets indésirables connus des rétinoïdes.

La FOP est une maladie génétique ultra-rare qui affecte environ 1,36 personne par million de vies dans le monde^{2,3}. Cette pathologie se caractérise par la formation d'os dans les tissus mous et conjonctifs, connue sous le nom d'ossification hétérotopique (OH)⁴. Des épisodes sporadiques de gonflement douloureux des tissus mous, appelés « poussées », peuvent précéder les OH³. Les OH sont permanentes et entraînent de graves limitations fonctionnelles de l'amplitude articulaire, une invalidité progressive et cumulative et une diminution de l'espérance de vie. Il n'existe à ce jour aucun traitement approuvé pour réduire ou prévenir la formation osseuse hétérotopique dans la FOP⁴.

« Les poussées cumulatives d'ossification hétérotopique dans tout le corps sont la principale caractéristique de la FOP. Elles limitent gravement les capacités physiques du patient au fil du temps, » a déclaré le Dr Robert Pignolo, M.D., Ph.D., Division de médecine gériatrique et de gériatrie, Département de médecine interne, clinique Mayo. *« L'essai MOVE apporte des informations essentielles pour élaborer des stratégies de traitement tant attendues. Il a démontré que le traitement oral par palovarotène peut réduire le volume de nouvelles OH, ce qui représente une option thérapeutique significative dans la FOP, en particulier chez les enfants plus âgés et les adultes. »*

« Nous sommes heureux de présenter les résultats de la troisième analyse intermédiaire de l'essai de Phase III MOVE sur la FOP évaluant le palovarotène, médicament expérimental par voie orale d'Ipsen, à la communauté internationale lors de la réunion annuelle de l'ASBMR, » a commenté Jim Roach, MD, Vice-Président Senior,

Responsable global de l'Aire thérapeutique dédiée aux maladies rares chez Ipsen. « *Compte tenu des premiers échanges avec la FDA, l'intention d'Ipsen est d'avancer pour soumettre une demande d'enregistrement auprès des autorités américaines. Concernant le marché européen, les discussions avec l'EMA sont en cours. Nous poursuivons nos efforts auprès des autorités réglementaires et sommes ravis d'avoir fait un pas de plus vers notre objectif d'apporter aussi tôt que possible cette solution de traitement potentielle aux personnes atteintes de FOP.* »

« *Les personnes atteintes de FOP voient parfois leur vie menacée et les options de traitement restent aujourd'hui limitées. Nous sommes encouragés par les nouvelles données de l'essai MOVE qui démontrent une réduction du volume d'OH, et espérons que cette étude permettra à terme d'offrir une solution thérapeutique viable à la communauté FOP,* » a déclaré Adam Sherman, représentant de l'*International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA)*.

L'essai MOVE (NCT03312634) est une étude en cours de Phase III, multicentrique et ouverte, menée auprès de 107 patients atteints de FOP qui ont reçu le palovarotène par voie orale comme traitement chronique (5 mg une fois par jour) et épisodique (20 mg une fois par jour pendant 4 semaines, suivi de 10 mg pendant \geq 8 semaines pour les poussées et les traumatismes). L'essai MOVE a pour principaux objectifs d'évaluer l'efficacité du palovarotène dans la réduction du volume de nouvelles OH chez les patients atteints de FOP diagnostiqués par tomodensitométrie corps entier à faible dose (tête exclue) par rapport aux patients non traités de l'étude mondiale d'histoire naturelle sur la FOP d'Ipsen (NHS; NCT02322255) ; et d'évaluer l'innocuité du palovarotène chez les patients adultes et enfants atteints de FOP.⁵ L'étude NHS est la première étude du genre évaluant la progression de la FOP. En juin dernier, dans le cadre de son engagement continu envers les maladies rares, Ipsen a présenté 8 abstracts dans le *Journal of Endocrine Society*. Ipsen a notamment présenté un abstract mettant en évidence des données de 12 mois mesurant la progression naturelle de la FOP et l'impact des OH sur les capacités physiques des patients au fil du temps, provenant de l'étude NHS.⁶

À la date limite de collecte des données, tous les participants à l'essai avaient signalé \geq 1 effet indésirable lié au traitement ; 97,0 % ont signalé \geq 1 effet indésirable lié au traitement associé aux rétinoides (par ex. : effets mucocutanés). Le plus haut degré de gravité des effets indésirables était léger chez 32,2 % des participants, modéré chez 45,5 % et sévère chez 22,2 % d'entre eux. Une fermeture prématurée du cartilage de croissance (n = 18) ou un trouble épiphysaire (n = 1) ont été observés chez 27,1 % (19/70) des participants qui présentaient un squelette immature à l'inclusion.¹ Les résultats de l'essai ont démontré une réduction de 62 % du volume annualisé moyen de nouvelles OH chez les participants ayant reçu palovarotène (8 821 mm³) par rapport aux patients non traités (23 318 mm³) (valeur p du modèle wLME = 0,0292). Les données présentées le 12 septembre proviennent de la troisième analyse intermédiaire (IA3) de l'essai MOVE.

À propos du programme clinique sur la FOP

L'essai de Phase III MOVE (NCT03312634) est un essai ouvert, à un seul groupe, évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un schéma posologique chronique / épisodique du palovarotène, comprenant une dose quotidienne de 5 mg de palovarotène pour le traitement chronique à laquelle s'ajoute une dose de 20/10 mg comme traitement épisodique suivant les poussées (ajusté en fonction du poids pour les participants présentant un squelette immature). L'étude est menée en Argentine, en Australie, au Brésil, au Canada, en France, en Italie, au Japon, en Espagne, en Suède, au Royaume-Uni et aux États-Unis.⁵ Un essai de Phase II (PVO-1A-202 [NCT02279095] et un essai en phase de prolongation PVO-1A-204 [NCT02979769] sont en cours : 1) l'étude 202, une étude ouverte en prolongation de l'étude 201, un essai initial de Phase II randomisé, en double aveugle et multicentrique ; et 2) l'étude 204, une étude ouverte évaluant l'innocuité 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 initiée chez les enfants (participants de moins de 14 ans) participant actuellement aux études de Phase II (PVO-1A-202/204 et PVO-2A-201) et de Phase III (PVO-1A-301) sur tous les sites cliniques à l'échelle mondiale. Le 24 janvier 2020, Ipsen a pris la décision de suspendre l'administration du palovarotène chez tous les patients participant à l'essai mondial de Phase III MOVE (PVO-1A-301), ainsi qu'aux études d'extension de Phase II (PVO-1A-202/204) en cours sur la FOP, sur la base des résultats d'une analyse de futilité menée dans le cadre de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (analyse bayésienne basée sur le processus de Poisson composé avec transformation racine carrée des volumes de nouvelles OH). Une activité thérapeutique encourageante a été observée dans les analyses post hoc des données intermédiaires de l'essai de Phase III MOVE, ce qu'a confirmé l'*Independent Data Monitoring Committee (IDMC)* avec qui Ipsen a partagé les résultats. Les analyses post hoc comprenaient une analyse bayésienne basée sur le processus de Poisson composé avec transformation racine carrée et des modèles linéaires à effets mixtes pondérés (avec/ sans transformation racine carrée des nouveaux volumes de nouvelles OH). À ce titre, Ipsen a modifié le protocole de l'essai MOVE de Phase III pour apporter des mises à jour à la section d'analyse statistique, y compris des analyses supplémentaires demandées par l'IDMC, à effectuer en sus de l'analyse primaire prévue au protocole. Ipsen a décidé d'apporter ces modifications après l'observation

de l'IDMC selon laquelle le modèle prévu au protocole pourrait avoir eu une incidence négative sur l'analyse d'efficacité et semble avoir impacté les conclusions statistiques en concluant à la futilité du traitement, après avoir estimé qu'il représentait un bénéfice thérapeutique majeur. Les patients éligibles âgés de ≥ 14 ans participant à l'étude ont repris le traitement dans le cadre des programmes de Phase II et de Phase III évaluant le palovarotène dans la FOP.

À propos du palovarotène

Le palovarotène est un agoniste oral hautement sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), actuellement en développement comme traitement potentiel pour les patients atteints de maladies osseuses extrêmement rares et invalidantes, notamment pour le traitement de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) et d'autres maladies. Le palovarotène, qui a obtenu le statut de maladie pédiatrique ainsi qu'une procédure accélérée pour le traitement de la FOP, a été intégré au portefeuille d'Ipsen à travers l'acquisition de Clementia Pharmaceuticals en avril 2019.

À propos de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est une maladie rare et gravement invalidante, caractérisée par un os qui se forme en dehors du squelette normal, dans le muscle, les tendons ou les tissus mous.⁴ La FOP fait partie des maladies les plus rares sur la planète. Bien qu'il existe environ 1 000 cas confirmés dans le monde, on estime la prévalence réelle à environ 1,36 par million d'individus.^{2,3}

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. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en Santé Familiale. Avec un chiffre d'affaires de plus de 2,5 milliards d'euros en 2019, 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). Le Groupe rassemble plus de 5 800 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. 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. 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, ainsi que les résultats de cette étude ou d'autres études. 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 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 6 réglementations 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

Ce communiqué de presse a été approuvé par l'ASBMR pour diffusion le 25 août

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.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Médias

Jess Smith
Directeur Senior, Communication
Globale Franchise
+44 (0)7557 267634
jess.smith@ipsen.com

Maryann Quinn
Directeur, Communication Produit
Amérique du Nord
1-857-529-1151
Maryann.quinn@ipsen.com

Communauté financière

Eugenia Litz
Vice-Président, Relations Investisseurs
+44 (0) 1753 627721
eugenia.litz@ipsen.com

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

Références

1. Pignolo R et al. Palovarotene (PVO) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Data from the phase III MOVE trial. ASBMR September 2020.
2. Lilijestrom M & Bogard B. The Global Known FOP Population. Presented at the FOP Drug Development Forum. Boston, MA; 2016.
3. 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.
4. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations, IFOPA. Dernière mise à jour: mai 2020. Disponible à l'adresse : <http://fundacionfop.org.ar/wp-content/uploads/2019/05/GUIDELINES-May-2019.pdf>
5. ClinicalTrials.gov. Dernière mise à jour : août 2020 Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312634>
6. Al Mukaddam M et al. A Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): 12-Month Outcomes. *J Endocr Soc*. 2020;4 (Supplement 1):OR29-05