



PRESS RELEASE

Ipsen annonce le retrait de sa demande d'approbation pour le palovarotène et son intention d'en soumettre une nouvelle après des analyses de données complémentaires

- Ipsen a pris cette décision à la suite de discussions avec les autorités réglementaires américaines (FDA) dans le cadre de la revue de la demande d'approbation pour le palovarotène, initiée en mai 2021.

Paris (France), le 13 août 2021 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui, suite à de très récentes discussions avec les autorités réglementaires américaines (FDA), le retrait de sa demande d'approbation pour le palovarotène. Bien que la demande d'approbation pour revue prioritaire ait été acceptée, comme annoncé le 28 mai 2021, cette décision fait suite à plusieurs échanges entre la FDA et Ipsen. Au cours de la revue et des discussions qui se poursuivent, la FDA et Ipsen se sont accordés sur le fait qu'il serait nécessaire d'effectuer des analyses et une évaluation supplémentaire des données collectées dans le cadre de l'essai MOVE de Phase III et du programme FOP d'Ipsen; l'objectif étant de faire avancer et de finaliser le processus. La FDA et Ipsen sont également parvenus à la conclusion qu'il ne serait pas possible de compléter ce processus dans le cadre de la revue de demande d'approbation actuelle. C'est pourquoi Ipsen a confirmé son intention de retirer sa demande d'approbation pour le palovarotène. Suite à ses derniers échanges avec la FDA, Ipsen a prévu de soumettre une nouvelle demande, une fois les analyses de données complémentaires terminées.

Le Docteur Howard Mayer, Vice-Président Exécutif et Directeur de la Recherche et du Développement chez Ipsen, a déclaré : « Nous sommes toujours engagés auprès de la communauté FOP dans le cadre de nos programmes cliniques pour le palovarotène et IPN60130, deux traitements expérimentaux d'Ipsen. Nous avons conscience qu'il est urgent pour cette communauté d'apporter une solution de traitement aux personnes atteintes de FOP dans le monde entier. Malheureusement, étant donné qu'il n'existe aucun dispositif réglementaire pour « suspendre » le processus de revue en cours, nous avons pris la décision de retirer notre demande d'approbation pour le palovarotène afin de réaliser les analyses et l'évaluation complémentaires nécessaires, avec la ferme intention de soumettre de nouveau pour revue les données relatives au palovarotène et ce, dès que possible. »

Le palovarotène est un agoniste oral hautement sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), utilisé pour la prévention de l'ossification hétérotropique (nouvelle formation osseuse) comme traitement potentiel pour les personnes atteintes de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP). La date prévue de la mesure réglementaire attribuée par la FDA pour le palovarotène sous le statut de revue prioritaire, était le 30 novembre 2021.

La FOP est une maladie génétique ultra-rare avec une prévalence estimée à 1,36 par million d'individus dans le monde. Toutefois, le nombre de cas confirmés varie selon les pays.¹² La FOP se caractérise par une nouvelle formation osseuse extra-squelettique, notamment dans les tissus conjonctifs mous. Ce phénomène, également connu sous le nom d'ossification hétérotopique (OH),³ peut être précédé de « poussées » ou d'un gonflement douloureux des tissus mous.² Les épisodes de poussées sont fréquents et contribuent de manière significative à la formation de nouvelles OH. Mais les OH peuvent aussi se former en l'absence de poussée. Une fois formées, les OH sont irréversibles. Elles entraînent une perte de mobilité et une diminution de l'espérance de vie.³

FIN

À propos du programme clinique sur la FOP pour le palovarotène

L'essai MOVE de Phase III en cours est un essai ouvert, à bras unique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un schéma posologique chronique/épisodique du palovarotène, comprenant une dose quotidienne de 5 mg, qui est augmentée au début d'une poussée à 20 mg pendant quatre semaines, puis suivie de 10 mg pendant huit semaines. À la fin de la période de posologie épisodique, il est nécessaire de revenir à la dose

quotidienne chronique de 5 mg. Les doses sont ajustées en fonction du poids des participants dont le squelette est immature (ceux âgés de moins de 18 ans présentant moins de 90 % de maturité squelettique sur les radiographies 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.⁴ Actuellement, deux études d'extension de Phase II sont en cours (PVO-1A-202 [NCT02279095] et PVO-1A-204 [NCT02979769]) : 1) l'étude 202, une étude ouverte d'extension 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 participants âgés de moins de 14 ans impliqués dans les 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. Cette suspension était le résultat de signalements de fermeture précoce du cartilage de croissance. Le 24 janvier 2020, Ipsen a pris la décision de suspendre l'administration du palovarotène chez l'ensemble des participants restants dans l'essai mondial de Phase III MOVE (PVO-1A-301), ainsi que dans les 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 intérimaire 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 MOVE de Phase III, 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 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. Au 26 mars 2020, les patients éligibles âgés de ≥ 14 ans participant aux études ont repris le traitement dans le cadre des programmes de Phase II et de Phase III évaluant le palovarotène dans le traitement de 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 personnes atteintes de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP). Le palovarotène, qui a obtenu de la part des autorités réglementaires américaines (FDA) le statut de maladie pédiatrique ainsi qu'une procédure accélérée pour le traitement potentiel de la FOP, a été intégré au portefeuille d'Ipsen à travers l'acquisition de Clementia Pharmaceuticals en avril 2019. Le 28 mai 2021, la demande d'approbation du palovarotène a été acceptée par la FDA aux États-Unis pour revue prioritaire.

À propos de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP)

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) est une maladie rare et gravement invalidante, caractérisée par une formation osseuse en dehors du squelette normal, dans les muscles, les tendons ou les tissus mous.³ La FOP affiche une prévalence estimée de 1,36 par million d'individus dans le monde, bien que le nombre de cas confirmés puisse varier selon les pays.^{1,2}

Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de taille moyenne focalisé sur des médicaments innovants en Oncologie, Maladie Rare et Neurosciences. 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.ipsen.com.

Contacts Ipsen

Investisseurs

Craig Marks

Vice-Président, Relations Investisseurs
+44 7584 349 193

Adrien Dupin de Saint-Cyr

Responsable Relations
Investisseurs
+33 6 64 26 17 49

Médias

Jess Smith

Senior Director, Global Communications,
R&D, Business Development and Rare Disease
+44 7557 267 634

Maryann Quinn

Directeur, Communications États-Unis
+001 857 529 1151

Avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction d'Ipsen. 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 d'Ipsen 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 d'Ipsen 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 Ipsen, 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. Ipsen 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 qu'Ipsen 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, Ipsen 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 d'Ipsen 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 d'Ipsen et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Ipsen 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 d'Ipsen ainsi que sur ses résultats financiers. Ipsen 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 des partenaires d'Ipsen pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité d'Ipsen, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, Ipsen

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 d'Ipsen 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 2020 d'Ipsen, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

Références

¹ Lilijestrom, M & Bogard, B 2016, « The global known FOP population », FOP Drug Development Forum, Boston, MA, 24-25 octobre.

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 ClinicalTrials.gov. « An efficacy and safety study of palovarotene for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva » (MOVE), clinicaltrials.gov, consulté en mars 2021, <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312634>>.