

## **L'étude mondiale d'Ipsen, intitulée « *Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva* », démontre l'impact invalidant de la maladie sur la vie des patients**

*Première étude prospective réalisée pour évaluer l'association des poussées de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) et de la croissance osseuse extra-squelettique (ossification hétérotopique ou OH) avec une déficience fonctionnelle*

**PARIS, FRANCE, 28 Septembre 2022** – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui la publication de son étude intitulée « *Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva* » dans *Genetics in Medicine*, le journal officiel de l'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Il s'agit de la première étude prospective longitudinale mondiale de la FOP, avec des données collectées sur une période de 36 mois. Les résultats ont démontré l'impact invalidant et la nature progressive de la maladie, avec la plus forte progression d'OH (croissance osseuse qui se produit en dehors du système squelettique normal dans les articulations et les tissus conjonctifs mous) survenant au cours de l'enfance et au début de l'âge adulte.<sup>1</sup>

« Les études d'histoire naturelle sont essentielles pour comprendre les maladies ultra-rares qui présentent d'importants besoins non satisfaits comme la FOP. Elles permettent d'améliorer nos connaissances sur l'évolution naturelle de la maladie, les diagnostics, les techniques de contrôle et de suivi, les biomarqueurs potentiels et les nouvelles mesures de résultat », a déclaré Robert Pignolo, Professeur de médecine gériatrique au sein de la Mayo Clinic aux États-Unis. « Il s'agit de la première étude du genre ayant suivi la progression de la FOP sur trois ans. Les résultats démontrent l'impact significatif de la maladie sur les personnes atteintes de FOP et permettront de définir des critères d'évaluation pertinents dans le cadre du développement de nouveaux traitements, indispensables pour les patients. »

D'après les conclusions de l'étude d'histoire naturelle (NHS), réalisée sur une période de 36 mois, de nouvelles OH ont été constatées sur 2,6 régions du corps en moyenne et ce, sur l'ensemble de la population étudiée. Ce chiffre atteint 3,9 (résultat le plus élevé) chez les enfants âgés de deux à huit ans et 1,5 (résultat le plus bas) chez les personnes âgées de 25 à 65 ans. Mais bien que les participants âgés de 25 à 65 ans affichent le volume de nouvelles OH annualisé le plus bas, environ 70 % ont continué à accumuler des OH pendant toute la durée de l'étude. Ces données ont confirmé la nature progressive de la FOP avec des profils de croissance caractéristiques, commençant chez les individus plus jeunes initialement par le haut et le milieu du torse, progressant ensuite au niveau des hanches et des jambes, avec une accumulation d'OH survenant progressivement et après les poussées de la maladie.<sup>1</sup>

D'après l'évaluation des poussées, 82 personnes (71,9 %) ont connu 229 poussées au total, le plus souvent dans le haut du dos (17,9 %), à la hanche (14,8 %) et à l'épaule (10,9 %). Les enfants âgés de deux à huit ans étaient les plus susceptibles de déclarer plus d'une poussée au cours de la durée de l'étude. Parmi les symptômes les plus courants de ceux ayant subi des poussées, figuraient la douleur et le gonflement des tissus mous. L'imagerie au site de la poussée a révélé que l'OH avait lieu au moment de la poussée, avec de nombreuses personnes ayant subi une nouvelle OH au cours des douze semaines suivantes.<sup>1</sup>

L'étude a également permis d'évaluer la déficience fonctionnelle, les changements de la fonction articulaire en lien avec l'OH, l'utilisation d'aides, de dispositifs d'assistance et d'adaptations (AADA) ainsi que les événements médicaux. Sur l'ensemble de la population, le volume total d'OH et l'utilisation de nouveaux AADA ont augmenté au cours de l'étude, avec plus de neuf personnes sur dix ayant utilisé au moins un

nouvel AADA au cours de l'étude. L'utilisation d'AADA pourrait donc être un indicateur concret de la diminution de la mobilité pour les personnes atteintes de FOP. Comparativement, l'étude a démontré des changements limités d'après les résultats fonctionnels et les résultats rapportés par les patients. Il est possible que cela soit dû à la durée de l'étude trop courte pour détecter des modifications substantielles dans la fonction articulaire.<sup>1</sup> Les données issues de la tomodensitométrie corporelle dans le cadre de la NHS ont confirmé que les nouvelles OH annualisées étaient un critère d'évaluation cliniquement pertinent, utilisable dans les essais cliniques interventionnels.<sup>1</sup>

« Nous avons encore beaucoup à apprendre sur la nature et la progression de cette maladie ultra-rare qu'est la FOP », a déclaré Howard Mayer, Directeur de la Recherche et du Développement, Ipsen. « Cette première étude prospective, réalisée sur trois ans, a permis d'améliorer nos connaissances sur des caractéristiques importantes de la maladie, notamment le moment où, dans la vie d'une personne, une nouvelle OH est le plus susceptible de se former, mais aussi son évolution dans le temps. Nous comprenons également désormais mieux la relation entre l'utilisation d'AADA et la mobilité. Nous remercions toutes les personnes atteintes de FOP qui ont participé à cette étude majeure. »

La FOP est une maladie génétique ultra-rare avec une prévalence estimée à 1,36 par million d'individus<sup>2</sup>. L'âge médian du patient au moment du diagnostic de la FOP est de cinq ans<sup>3</sup>. La FOP se caractérise par une OH<sup>4</sup> qui peut être précédée de gonflements douloureux des tissus mous ou « poussées »<sup>3</sup>. Les épisodes de poussée contribuent de manière substantielle à la formation de nouvelles OH, qui sont irréversibles<sup>4</sup>. Le handicap est donc cumulatif. La plupart des patients doivent utiliser un fauteuil roulant dès l'âge de 20 ans, et ont besoin d'aide pour les activités du quotidien<sup>5,6</sup>. Cette perte de mobilité, en plus des nombreuses complications induites par la FOP, raccourcit nettement l'espérance de vie.<sup>7</sup>

Les précédentes NHS de la FOP ont utilisé des données rétrospectives<sup>3,7,8,9,10,11</sup> ou des données rapportées par des patients<sup>12,13</sup> afin de fournir des informations sur les caractéristiques de la maladie et les modifications de la mobilité articulaire. Dans le cadre de cette NHS prospective, la progression des OH a été évaluée à l'aide de tomodensitométries du corps entier, effectuées au point de référence et aux mois 12, 24 et 36. Les poussées, quant à elles, ont été évaluées à l'aide de tomodensitométries (TDM) ou de radiographies le jour où les participants se présentaient avec une poussée ainsi qu'à la douzième semaine, pour mesurer l'étendue de l'OH au site de la poussée.<sup>1</sup>

On estime que 15 % de toutes les personnes atteintes de FOP connues étaient incluses dans la NHS au moment de l'étude.<sup>2</sup> Compte tenu du volume de données par rapport à la population mondiale connue de personnes atteintes de FOP, il s'agit à ce jour non seulement de la plus grande étude prospective d'histoire naturelle de la FOP au monde, mais aussi de la plus complète.<sup>1</sup>

###

### **À propos de l'étude d'histoire naturelle de la FOP**

L'étude a été menée sur huit sites internationaux. L'âge médian des participants était de 15 ans. Il y avait plus d'hommes que de femmes. Le délai médian entre la dernière poussée et le recrutement était de six mois. Deux tiers des participants (66,7 %) ont déclaré avoir eu au moins une poussée, avec une moyenne globale de 2,5 poussées par personne au cours des douze mois précédant le recrutement. L'ensemble des participants présentaient des malformations du gros orteil et environ la moitié, des malformations du pouce. Au total, 114 personnes âgées de quatre à 56 ans ont participé à l'étude. Parmi elles, 33 ont terminé l'étude. Tous les participants ont reçu un diagnostic génétique de FOP portant la variante pathogène du récepteur de l'activine de type 1 (*ACVR1*)<sup>R206H</sup>. Ils présentaient au point de référence les cinq signes cliniques les plus courants suivants : expansion thoracique réduite, perte auditive (sensorielle et/ou de perception), mâchoire bloquée, fractures et capacité vitale réduite. Sur 36 mois, des antécédents médicaux d'apparition récente ont été signalés dans toutes les catégories. Les systèmes musculo-squelettique et cardiopulmonaire étaient les plus touchés.<sup>1</sup>

[https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)00904-2/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)00904-2/fulltext)

## **À propos d'Ipsen**

Ipsen est une société biopharmaceutique mondiale de taille moyenne focalisée sur la mise au point de médicaments innovants en Oncologie, dans les Maladies rares et en Neurosciences. Avec un chiffre d'affaires de 2,6 milliards d'euros en Médecine de Spécialité pour l'exercice 2021, Ipsen vend des médicaments dans plus de 100 pays. Outre sa stratégie d'innovation externe, les efforts d'Ipsen en matière de R&D sont focalisés sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur de clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, Royaume-Uni ; Cambridge, États-Unis ; Shanghai, Chine). Ipsen compte environ 5000 collaborateurs à travers le monde et 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](http://www.ipsen.com).

## **Pour plus d'informations :**

### **Investisseurs**

#### **Craig Marks**

Vice President, Investor Relations  
+44 7584 349 193

#### **Adrien Dupin de Saint-Cyr**

Investor Relations Manager  
+33 6 64 26 17 49

### **Médias**

#### **Anna Gibbins**

Global Head Franchise Communications, Rare Diseases  
+44 7717 801900

#### **Ioana Piscociu**

Senior Manager, Global Media Relations  
+33 6 69 09 12 96

## **Avertissement Ipsen**

Les énoncés prospectifs et objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie de gestion, les opinions et les hypothèses actuelles d'Ipsen. Ces projections et objectifs peuvent être affectés par des risques connus ou non et des imprévus susceptibles d'entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. De tels risques et imprévus pourraient affecter la capacité d'Ipsen à atteindre ses objectifs financiers, lesquels reposent sur des hypothèses raisonnables quant aux conditions macroéconomiques à venir formulées d'après les informations disponibles à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des énoncés prospectifs, notamment les attentes d'Ipsen quant à des événements futurs tels que les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les objectifs mentionnés dans ce document sont établis sans tenir compte d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier tous ces paramètres. Ces objectifs sont notamment fondés sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par Ipsen. Ils prennent en compte des circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir, et non pas exclusivement des données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, notamment le fait qu'un nouveau produit qui semblait prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou à la suite d'essais cliniques puisse ne jamais être commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, entre autres pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Ipsen doit ou peut avoir à faire face à la concurrence de 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 qu'Ipsen ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et en soit conduit à abandonner ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes considérables. Aussi, Ipsen ne peut être certain que des résultats favorables

obtenus lors des essais précliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats de ceux-ci seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les homologations nécessaires ou qu'il rencontre un succès commercial. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les énoncés prospectifs 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 des taux d'intérêt et des taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de santé ; les tendances mondiales vers une plus grande maîtrise des coûts de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux médicaments et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux médicaments, 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 d'autres protections concernant les médicaments novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets ou des recours réglementaires. Ipsen dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses médicaments, ce qui peut donner lieu à des redevances substantielles ; en outre ces partenaires pourraient agir de manière à nuire aux activités d'Ipsen ainsi qu'à ses résultats financiers. Ipsen ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. Ipsen pourrait ne pas être en mesure de tirer avantage des accords conclus. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus pour Ipsen. 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 énoncés prospectifs ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter des changements qui viendraient affecter les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces énoncés se fondent. 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 Ipsen peut être confronté et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document d'enregistrement universel 2021 du Groupe disponible sur son site web [www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

---

<sup>1</sup> Pignolo RJ, Baujat G, Brown M, et al. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective 36-month study. *Genetics in Medicine* 2022,ISSN 1098-3600,https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.013.

<sup>2</sup> Liljeström M, Pignolo R, Kaplan F. Epidemiology of the global fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) community. *J Rare Dis Res Treat.* 2020;5(2):31–36.

<sup>3</sup> Pignolo RJ et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):650-656.

<sup>4</sup> Kaplan, FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP.* 2019; 1:1-111.

<sup>5</sup> Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2:437-448.

<sup>6</sup> Ortiz-Agapito F, Colmenares-Bonilla D. Quality of life of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Child Orthop.* 2015;9(6):489-493.

<sup>7</sup> Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):686-691.

<sup>8</sup> Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64(1):76-83.

<sup>9</sup> Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. *Bone.* 2012;51(4):748-755.

---

<sup>10</sup> Smith R, Athanasou NA, Vipond SE. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. *QJM*. 1996;89(6):445-446.

<sup>11</sup> Zhang W, Zhang K, Song L, et al. The phenotype and genotype of fibrodysplasia ossificans progressiva in China: a report of 72 cases. *Bone*. 2013;57(2):386-391.

<sup>12</sup> Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(2):215-219.

<sup>13</sup> Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:158-161.