



PRESS RELEASE

Ipsen reçoit un avis négatif du CHMP sur l'emploi du palovarotène pour traiter les personnes atteintes de fibrodysplasie ossifiante progressive vivant dans l'Union européenne.

- Ipsen va demander au CHMP de bien vouloir réexaminer sa position sur le palovarotène comme traitement potentiel de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) dans l'Union européenne.
- La FOP est une maladie ultra-rare qui se caractérise par une formation osseuse anormale progressive et permanente.¹ Il n'existe actuellement dans l'Union européenne aucune option thérapeutique capable de peser sur l'évolution de la maladie.
- Les procédures réglementaires se poursuivent dans les autres pays, dont les États-Unis.

PARIS (France), le 27 Janvier 2023 — Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui que le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (AEM) a recommandé de ne pas accorder d'autorisation de mise sur le marché au palovarotène expérimental comme traitement de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), maladie osseuse ultra-rare. Il n'existe actuellement dans l'Union européenne pour lutter contre la FOP que des traitements symptomatiques, qui ne diminuent pas la formation de tissu osseux extra-squelettique chez les patients atteints de cette pathologie. Ipsen va solliciter le réexamen de l'avis du CHMP, sur la base des données scientifiques issues du programme d'essais cliniques du palovarotène existants.

La FOP se caractérise par la formation progressive et permanente de nouveaux tissus osseux dans les tissus mous et conjonctifs, comme les muscles, les tendons et les ligaments, par le biais d'un processus appelé ossification hétérotopique ou OH.¹ Une fois formée, cette ossification est irréversible.¹ La maladie est diagnostiquée en moyenne à l'âge de 5 ans.² À terme, la FOP abrège l'espérance de vie médiane pour la ramener à 56 ans. La mort prématurée est causée par la formation de tissu osseux autour de la cage thoracique, conduisant à des difficultés respiratoires et à une défaillance cardiorespiratoire.³ La prévalence de la FOP est d'approximativement 1,36 par million d'individus dans le monde. Cependant, le nombre de cas confirmés varie selon les pays.^{4,5,6}

« Nous sommes déçus de cette issue et nous allons solliciter le réexamen de l'avis du CHMP, a fait savoir Howard Mayer, vice-président exécutif et directeur de la recherche et du développement chez Ipsen. Nous allons continuer de travailler étroitement avec l'AEM pour répondre aux préoccupations en suspens qui ont mené à la décision d'aujourd'hui, dans le but de proposer ce médicament expérimental aux patients concernés qui vivent avec cette maladie invalidante, en l'absence d'autre option thérapeutique disponible. Ipsen reste déterminée à offrir de nouvelles options thérapeutiques à la communauté FOP, qui a contribué à la mise au point du palovarotène expérimental en participant activement aux essais cliniques. Nous lui sommes immensément reconnaissants pour son soutien sans faille. »

Le CHMP appuie son avis sur son examen des données de l'essai MOVE, la première et plus importante étude d'efficacité et de sécurité de Phase III menée sur la FOP. L'un des principaux objectifs de l'essai MOVE était d'évaluer l'efficacité du palovarotène dans la diminution des nouvelles ossifications hétérotopiques, évaluée par tomographie densitométrie corps entier, par rapport aux sujets non traités de l'étude d'histoire naturelle mondiale de la FOP d'Ipsen. L'autre objectif principal était d'évaluer la sécurité du palovarotène chez les sujets adultes et pédiatriques atteints de FOP.^{7,8}

« Il existe un besoin significatif pour un traitement spécifiquement mis au point pour aider à lutter contre la progression de cette maladie. Les données de MOVE nous ont aidés à comprendre le potentiel des traitements qui limitent la progression de l'ossification hétérotopique à utiliser dans le traitement de la FOP, ajoute le Dr Geneviève Baujat, service de génétique médicale de l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris (France). Actuellement, les seules options thérapeutiques dont nous disposons concernent le traitement des symptômes. Nous, les membres de la communauté FOP, attendons depuis longtemps de nouvelles innovations capables de traiter cette maladie invalidante. »

FIN

À propos du palovarotène

Le palovarotène est un médicament expérimental administré par voie orale. C'est un agoniste sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), important régulateur du développement du squelette et d'os ectopique dans la voie de signalisation des rétinoïdes. Le palovarotène est un médiateur des interactions entre les récepteurs, les facteurs de croissance et les protéines dans la voie de signalisation des rétinoïdes, ayant pour but de réduire les nouvelles formations osseuses anormales (OH). Le palovarotène a obtenu le statut de médicament orphelin et d'avancée thérapeutique majeure auprès de l'autorité du médicament américaine (FDA) pour le traitement potentiel de la fibrodysplasie ossifiante progressive. Le palovarotène a également reçu la désignation de médicament orphelin de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les processus de soumission se poursuivent pour le palovarotène avec un certain nombre d'autorités réglementaires, dont la FDA et l'EMA. Le palovarotène est actuellement autorisé pour les patients concernés au Canada et à titre provisoire aux E.A.U., où il est commercialisé sous le nom SohonosTM (capsules de palovarotène).

À propos de l'essai MOVE

L'essai MOVE (NCT03312634) est une étude ouverte à un seul volet multicentrique de Phase III visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du palovarotène. Les 107 patients atteints de FOP ayant participé à l'étude 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). Le critère d'évaluation principal était l'évolution annualisée du volume de nouvelles ossifications hétérotopiques, mesurée par tomодensitométrie corps entier à faible dose. Données d'efficacité issues des sujets de l'essai MOVE par rapport aux données issues des sujets non traités de l'étude d'histoire naturelle (NHS) de la FOP ; les individus \leq 65 ans atteints de FOP diagnostiquée cliniquement et d'un variant pathogène ACVR1R206H confirmé étaient éligibles à l'inclusion dans la NHS.⁷

Les résultats des trois analyses intermédiaires post-hoc ont démontré une diminution significative de 60 % du volume des nouvelles ossifications hétérotopiques anormales chez les sujets ayant reçu le palovarotène par rapport à ceux ayant reçu un traitement standard. Le palovarotène a aussi démontré un profil d'innocuité bien caractérisé cohérent avec les autres thérapies dans la classe des rénoïdes systémiques.⁷

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 emploie environ 5 000 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. Le site Internet d'Ipsen est [ipsen.com](https://www.ipsen.com).

Pour plus d'informations :

Contacts

Investisseurs

Craig Marks

Vice-président, Relations investisseurs
+44 (0) 7584 349 193

Adrien Dupin de Saint-Cyr

Responsable, Relations Investisseurs
+33 (0) 6 64 26 17 49

Médias

Anna Gibbins

Directrice Communication Franchise,
Maladies Rares
+44 (0)7717 801 900

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 et d'incertitudes connus ou non qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats, performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et incertitudes 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 médicament 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 médicaments 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 médicament dans lequel il a investi des sommes significatives. 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 des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du médicament concerné. Il ne saurait être garanti qu'un médicament recevra les approbations réglementaires 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 médicaments et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux médicaments, notamment l'obtention d'une approbation réglementaire ; 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 médicaments 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 médicaments, 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 de référence 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 d'enregistrement universel 2021 d'Ipsen, disponible sur son site web ipsen.com.

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

² Pignolo, RJ et al. A Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):650-656

³ 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.

⁴ Baujat et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:123

⁵ IFOPA, What is FOP?, *IFOPA*. Consulté le 30 novembre 2022. <https://www.ifopa.org/what_is_fop>.

⁶ Lilijestrom M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Epidemiology of the Global Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Community. *J Rare Dis Res Treat*. 2020;5(2):31-36

⁷ Pignolo RJ, Hsiao E, Al Mukaddam M et al. Reduction of New HO in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *J Bone Miner Res*. 2022.

⁸ Pignolo RJ, Baujat G, Brown M et al. A Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A prospective 36-month study. *Gen Med*. 2022,ISSN 1098-3600,<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.013>.