

## Ipsen annonce l'autorisation par la FDA de Dysport® (abobotulinumtoxinA) injection dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant âgé de 2 ans et plus

- **Première et unique toxine botulique autorisée par la FDA pour le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant**

Paris, France, 1<sup>er</sup> Août, 2016 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY), groupe pharmaceutique de spécialité international, a annoncé aujourd'hui que les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) ont délivré à Dysport® (abobotulinumtoxinA) injection une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant âgé de deux ans et plus.

« Cette autorisation aux États-Unis est une étape pour le traitement des enfants âgés de deux ans et plus, atteints de spasticité des membres inférieurs, une maladie qui impacte significativement les enfants, les familles et le personnel soignant. Dysport® est la première et unique toxine botulique autorisée par la FDA dans cette indication » a déclaré **Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif Recherche et Développement, Chief Scientific Officer, Ipsen**. « Dans notre étude pivotale de phase III, la majorité des patients a bénéficié d'une réponse d'une durée de 16 à 22 semaines et parfois davantage. Dysport® est la seule toxine à proposer des doses recommandées autorisées par les autorités réglementaires américaines pour les muscles ciblés. »

Aux États-Unis, Dysport® et tous les produits contenant de la toxine botulique sont accompagnés d'une mise en garde (*Boxed Warning*) qui stipule que les effets de la toxine botulique peuvent se diffuser depuis la zone d'injection vers d'autres parties du corps, provoquant des symptômes similaires à ceux du botulisme. Ces symptômes, à savoir des difficultés de déglutition et de respiration, peuvent mettre la vie du patient en danger.

« L'autorisation de mise sur le marché de l'abobotulinumtoxinA signifie que, pour la première fois aux États-Unis, les médecins disposent d'une toxine botulique autorisée par la FDA, avec des doses recommandées et des instructions pour l'administration chez des enfants de 2 ans et plus atteints de spasticité des membres inférieurs » a déclaré **Mauricio R. Delgado, M.D., Professeur de Neurologie et de Thérapeutique neurologique, Université du Texas, Southwestern Medical Center et Investigateur principal aux États-Unis de l'essai de phase III**. « Cette autorisation s'appuie sur les résultats issus d'études internationales conduites sur différents

*continents. Les résultats publiés dans la revue Pediatrics<sup>1</sup> viennent ainsi confirmer que nous avons conduit une étude pivotale dans ce domaine.»*

### **À propos de l'étude pivotale de Phase III**

L'étude d'enregistrement de phase 3 sponsorisée par Ipsen incluait 235 enfants (158 ont reçu Dysport<sup>®</sup> et 77 ont reçu un placebo, population en intention de traiter) et était multicentrique, en double aveugle, prospective randomisée versus placebo. Elle a été réalisée aux Etats-Unis, au Mexique, en Pologne, en Turquie et en France.

Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir des injections de Dysport<sup>®</sup> 10U/kg/jambe, Dysport<sup>®</sup> 15U/kg/jambe ou de placebo dans les muscles du complexe soléaire-gastrocnémiens. L'étude incluait des patients n'ayant jamais reçu de toxine botulique ou traités au moins six mois avant.

Les résultats de l'étude ont montré une amélioration statistiquement significative de l'évolution moyenne du score de MAS du tonus musculaire des fléchisseurs de la cheville avec les deux doses de Dysport<sup>®</sup> versus placebo, à la semaine 4 [différence des moyennes des moindres carrés (LS : Least square): -0,5 pour le placebo, -0,9 pour Dysport<sup>®</sup> 10 U/kg/jambe, et -1,0 pour Dysport<sup>®</sup> 15 U/kg/jambe (p<0.05)]. Les données à la semaine 12 telles que mesurées par le MAS étaient aussi statistiquement significatives [différence des moyennes des moindres carrés vs. placebo: -0,5 pour le placebo, -0,8 pour Dysport<sup>®</sup> 10 U/kg/jambe, et -1,0 pour Dysport<sup>®</sup> 15 U/kg/jambe (p<0.05)]. Les effets indésirables le plus souvent observés (≥10 % des patients dans au moins un des groupes et supérieurs au placebo) chez les patients atteints de spasticité des membres inférieurs ont été respectivement pour Dysport<sup>®</sup> 10 U/kg, 15 U/kg, 20 U/kg, ou 30 U/kg; et pour le placebo : infections des voies respiratoires supérieures (9%, 20%, 5%, 10%, 13%), rhinopharyngites (9%, 12%, 16%, 10%, 5%), syndrome grippal (0%, 10%, 14%, 3%, 8%), pharyngites (5%, 0%, 11%, 3%, 8%), toux (7%, 6%, 14%, 10%, 6%), et fièvre (7%, 12%, 8%, 7%, 5%).

Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse au traitement mesuré par l'évaluation globale du médecin (PGA) a été observée à la semaine 4 [différence des moyennes des moindres carrés de 0,7 pour le placebo, 1,5 pour Dysport<sup>®</sup> 10 U/kg/jambe, et 1,5 pour Dysport<sup>®</sup> 15 U/kg/jambe (p<0.05)]. Les données à la semaine 12 telles que mesurées par le taux de réponse PGA moyen du traitement était aussi statistiquement significatives [différence des moyennes des moindres carrés versus placebo de: 0,4 pour le placebo, 0,8 pour Dysport<sup>®</sup> 10 U/kg/jambe, et 1,0 pour Dysport<sup>®</sup> 15 U/kg/jambe (p<0.05)].

La majorité des patients dans l'étude clinique était éligible à une nouvelle injection de Dysport<sup>®</sup> entre 16 et 22 semaines ; néanmoins, chez certains patients, la durée de la réponse a été plus longue. Le degré et le profil de spasticité du muscle et le bénéfice clinique général au moment de la réinjection peuvent nécessiter de modifier la dose de Dysport<sup>®</sup> et les muscles à injecter.

### **À propos de Dysport<sup>®</sup>**

Dysport<sup>®</sup> est une forme injectable de la toxine botulique de type A (BoNT-A) qui est isolée et purifiée de la bactérie Clostridium produisant la BoNT-A. Le produit est fourni sous forme de poudre lyophilisée. Dysport<sup>®</sup> est approuvé aux États-Unis pour le traitement de la dystonie cervicale (DC) chez l'adulte, de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte et désormais de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant afin d'améliorer la tonicité et la spasticité. Le médicament a été enregistré pour la première fois au Royaume-Uni

---

<sup>1</sup> En ligne sur <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/01/24/peds.2015-2830> (en anglais)

en 1990 pour d'autres indications ; il est aujourd'hui autorisé dans plus de 80 pays pour huit indications différentes ; il a fait l'objet de plus de 1 300 publications scientifiques.

### **À propos de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant**

La spasticité est une pathologie qui se caractérise par une augmentation anormale de la tonicité ou de la raideur musculaire dans un ou plusieurs muscles, pouvant interférer avec les mouvements. La spasticité est généralement due à des lésions des voies nerveuses dans le cerveau ou la moelle épinière, qui contrôlent les mouvements musculaires ; elle peut être associée à une infirmité motrice cérébrale, à une atteinte médullaire, à une sclérose en plaques, à un accident vasculaire cérébral ou à un traumatisme crânien<sup>1</sup>.

La spasticité des membres inférieurs implique la spasticité des muscles gastrocnémien et soléaire<sup>1,3</sup> Ces muscles sont les extenseurs de la cheville. Ils permettent de soulever le talon du sol en marchant.

Les symptômes de la spasticité peuvent inclure tonicité musculaire, contraction rapide du muscle, exagération des réflexes tendineux et/ou spasmes des muscles. Le degré de spasticité peut varier d'une raideur musculaire modérée à sévère, des spasmes douloureux et incontrôlables des muscles.<sup>2</sup>

### **À propos d'Ipsen**

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité international qui a affiché en 2015 un chiffre d'affaires supérieur à 1,4 milliard d'euros. Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Ses domaines d'expertise comprennent l'oncologie, les neurosciences, l'endocrinologie (adulte et enfant). L'engagement d'Ipsen en oncologie est illustré par son portefeuille croissant de thérapies visant à améliorer la vie des patients souffrant de cancers de la prostate, de la vessie ou de tumeurs neuroendocrines. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en médecine générale. Par ailleurs, le Groupe a une politique active de partenariats. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes en peptides et en toxines situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences du vivant (Les Ulis/Paris-Saclay, France ; Slough / Oxford, UK ; Cambridge, US). En 2015, les dépenses de R&D ont atteint près de 193 millions d'euros. Le Groupe rassemble plus de 4 600 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémonique : IPN, code ISIN : FR0010259150) et sont éligibles au SRD (« Service de Règlement Différé »). Le Groupe fait partie du SBF 120. Ipsen a mis en place un programme d'American Depositary Receipt (ADR) sponsorisé de niveau I. Les ADR d'Ipsen se négocient de gré à gré aux Etats-Unis sous le symbole IPSEY. Le site Internet d'Ipsen est [www.ipsen.com](http://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. 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 5 / 6 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. 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. A 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 2015 du Groupe, disponible sur son site web ([www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)).

Pour plus d'informations :

## **Ipsen**

### **Médias**

#### **Didier Véron**

Senior Vice-Président, Affaires Publiques et Communication

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 16

E-mail : [didier.veron@ipsen.com](mailto:didier.veron@ipsen.com)

#### **Brigitte Le Guennec**

Responsable de la Communication Externe Groupe

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 17

E-mail : [brigitte.le.guennec@ipsen.com](mailto:brigitte.le.guennec@ipsen.com)

### **Communauté financière**

#### **Eugenia Litz**

Vice-Présidente Relations Investisseurs

Tél. : +44 (0) 1753 627721

E-mail : [eugenia.litz@ipsen.com](mailto:eugenia.litz@ipsen.com)

#### **Côme de la Tour du Pin**

Chargé de Relations Investisseurs

Tél. : +33 (0)1 58 33 53 31

E-mail : [come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com](mailto:come.de.la.tour.du.pin@ipsen.com)



## Références

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Spasticity Information Page. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spasticity/spasticity.htm> Accessed June 23, 2016.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years — Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1996 and 2000. In: Surveillance Summaries, January 27, 2006. MMWR 2006;55(No. SS-1).
3. KidsHealth.org. Cerebral Palsy. <http://kidshealth.org/en/parents/cerebral-palsy.html> Accessed May 25, 2016.