

Ipsen : chiffre d'affaires du 4<sup>ème</sup> trimestre et de l'année 2013

## Ipsen affiche en 2013 des ventes de médecine de spécialité en ligne avec les objectifs et des ventes de médecine générale meilleures qu'attendues

- **Ventes de médecine de spécialité en hausse de 3,0%<sup>1</sup> en 2013**
  - Ventes soutenues de Somatuline<sup>®</sup>, en hausse de 11,1%<sup>1</sup>
  - Ventes solides de Dysport<sup>®</sup>, en hausse de 7,0%<sup>1</sup>
  - Ventes de Décapeptyl<sup>®</sup> en baisse de 1,9%<sup>1</sup>, pénalisées par une situation ponctuelle en Chine
- **Ventes de médecine générale stables<sup>1</sup> en 2013**
  - Ralentissement du déclin des ventes en France, en baisse de 22,0%<sup>1</sup>
  - Ventes dynamiques à l'international, en hausse de 13,6%<sup>1</sup>

Paris (France), le 28 janvier 2014 - Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a publié aujourd'hui son chiffre d'affaires pour le quatrième trimestre et l'année 2013.

### Chiffre d'affaires consolidé IFRS (non audité)

(en millions d'euros)	4 <sup>e</sup> Trimestre				12 Mois			
	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES PAR ZONES GEOGRAPHIQUES</b>								
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	121,5	125,2	-3,0%	-2,6%	497,3	518,5	-4,1%	-3,6%
Autres pays d'Europe	83,6	76,7	9,0%	12,3%	329,4	306,0	7,6%	9,5%
Amérique du Nord	14,2	18,2	-22,0%	-18,0%	64,2	72,8	-11,7%	-8,7%
Reste du Monde	73,8	74,7	-1,2%	4,2%	333,9	322,2	3,6%	7,1%
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>293,0</b>	<b>294,9</b>	<b>-0,6%</b>	<b>2,0%</b>	<b>1 224,8</b>	<b>1 219,5</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,2%</b>
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES PAR DOMAINES THERAPEUTIQUES</b>								
Médecine de spécialité	209,9	210,3	-0,2%	2,6%	871,1	862,5	1,0%	3,0%
Médecine générale	77,5	78,0	-0,5%	2,0%	320,2	324,6	-1,4%	-0,1%
<b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>287,4</b>	<b>288,2</b>	<b>-0,3%</b>	<b>2,4%</b>	<b>1 191,3</b>	<b>1 187,0</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,1%</b>
Activités liées aux médicaments*	5,6	6,6	-15,2%	-14,3%	33,5	32,5	3,1%	4,2%
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>293,0</b>	<b>294,9</b>	<b>-0,6%</b>	<b>2,0%</b>	<b>1 224,8</b>	<b>1 219,5</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,2%</b>

\*Principes actifs et matières premières

Commentant la performance des ventes de l'année 2013, **Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen**, a déclaré : « En 2013, les ventes de médecine de spécialité ont progressé de 3,0%<sup>1</sup> grâce à la performance de nos deux moteurs de croissance, Somatuline<sup>®</sup> et Dysport<sup>®</sup>, en hausse de respectivement 11,1%<sup>1</sup> et 7,0%<sup>1</sup>. En outre, la médecine générale a affiché une meilleure performance qu'attendue, tirée par une solide croissance internationale et un ralentissement du déclin en France. » **Marc de Garidel** a

<sup>1</sup> Croissance des ventes exprimée d'une année sur l'autre hors effets de change (cf. annexes)

ajouté : « L'année 2013 a été marquée par des résultats cliniques majeurs pour le Groupe avec l'étude CLARINET<sup>®</sup> et l'étude Dysport<sup>®</sup> en spasticité (AUL<sup>1</sup>). Par ailleurs, Ipsen confirme son engagement aux Etats-Unis avec la décision de lancer seul Somatuline<sup>®</sup> dans l'indication des TNE GEP<sup>2</sup>. »

### **Revue du chiffre d'affaires du quatrième trimestre et de l'année 2013**

*Note : Sauf mention contraire, toutes les variations des ventes sont exprimées hors effets de change<sup>3</sup>.*

**Les ventes de médicaments du Groupe** au cours du **quatrième trimestre 2013** ont progressé de 2,4%, à la fois tirées par la médecine de spécialité, en hausse de 2,6% d'une année sur l'autre, et par la médecine générale, en hausse de 2,0% d'une année sur l'autre.

**Les ventes consolidées du Groupe** au quatrième trimestre 2013 ont atteint 293,0 millions d'euros, en hausse de 2,0% d'une année sur l'autre.

Au quatrième trimestre 2013, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 121,5 millions d'euros, en baisse de 2,6% d'une année sur l'autre.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré dans les **Autres pays d'Europe** a atteint 83,6 millions d'euros, en hausse de 12,3% d'une année sur l'autre.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré en **Amérique du Nord** s'est établi à 14,2 millions d'euros, en baisse de 18,0% d'une année sur l'autre, essentiellement affecté par la rupture de stock d'Increlex<sup>®</sup> intervenue mi-juin.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré dans le **Reste du Monde** a atteint 73,8 millions d'euros, en hausse de 4,2% d'une année sur l'autre.

**Les ventes de médicaments du Groupe ont progressé de 2,1% en 2013 ou de 0,4% à taux de change courant.**

**Les ventes consolidées du Groupe** ont atteint 1 224,8 millions d'euros en 2013, en hausse de 2,2% d'une année sur l'autre.

En 2013, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 497,3 millions d'euros, en baisse de 3,6% d'une année sur l'autre. La croissance des ventes des produits de médecine de spécialité a été plus que compensée par les conséquences du durcissement de l'environnement concurrentiel en France dans le domaine de la médecine générale. Les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 40,6% des ventes totales du Groupe, contre 42,5% un an plus tôt.

En 2013, les ventes dans les **Autres pays d'Europe** ont atteint 329,4 millions d'euros, en croissance de 9,5%, principalement tirées par la bonne performance de la Russie où la médecine générale (notamment Fortrans<sup>®</sup>, Tanakan<sup>®</sup> et Smecta<sup>®</sup>) et la médecine de spécialité (notamment Dysport<sup>®</sup> et Décapeptyl<sup>®</sup>) ont enregistré des croissances fortes. Sur la période, la fourniture de Dysport<sup>®</sup> dans son indication esthétique à Galderma a contribué à la croissance. Les Pays-Bas, l'Ukraine, le Kazakhstan et la Turquie ont notamment affiché de solides performances. Les ventes dans la région ont représenté 26,9% des ventes consolidées du Groupe, contre 25,1% un an plus tôt.

Sur l'année 2013, le chiffre d'affaires en **Amérique du Nord** s'est élevé à 64,2 millions d'euros, en recul de 8,7%, essentiellement affecté par la rupture de stock d'Increlex<sup>®</sup> intervenue mi-juin. Retraitées de la rupture de stock d'Increlex<sup>®</sup>, les ventes ont affiché une croissance de 6,3% d'une année sur l'autre, tirées par la forte croissance en volume et la pénétration continue de Somatuline<sup>®</sup> en acromégalie, la progression à deux chiffres des ventes de Dysport<sup>®</sup> en thérapeutique et la fourniture continue de Dysport<sup>®</sup> dans son indication esthétique à Valeant. Les ventes en Amérique du Nord ont représenté 5,2% des ventes consolidées du Groupe, contre 6,0% un an plus tôt.

En 2013, les ventes dans le **Reste du Monde** ont atteint 333,9 millions d'euros, en hausse de 7,1%. Sur l'année, les ventes ont été pénalisées par une situation politique exceptionnelle dans certains pays du Moyen Orient où Ipsen, en l'absence de garantie de paiement, avait cessé son activité au second trimestre. En outre, les ventes 2013 ont été affectées par la performance de Décapeptyl<sup>®</sup> en Chine, où la promotion à l'hôpital a été perturbée par les enquêtes des autorités locales à l'encontre de certains laboratoires pharmaceutiques. La croissance des ventes a été tirée par les bonnes performances de la médecine générale en Chine (notamment Smecta<sup>®</sup> et Etiasa<sup>®</sup>) et en Algérie (notamment Smecta<sup>®</sup> et Forlax<sup>®</sup>), de

<sup>1</sup> Adult Upper Limb (membres supérieurs chez l'adulte)

<sup>2</sup> Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

<sup>3</sup> Cf. annexes

Dysport® au Brésil, de Somatuline® en Australie et du partenariat avec Sanofi au Mexique. Sur la période, les ventes dans le Reste du Monde ont continué de progresser pour atteindre 27,3% des ventes consolidées du Groupe, contre 26,4% un an plus tôt.

En 2013, les ventes de **médecine de spécialité** ont atteint 871,1 millions d'euros, en hausse de 3,0% d'une année sur l'autre ou en hausse de 1,0% à taux de change courant. Les ventes en Neurologie et en Endocrinologie ont respectivement augmenté de 7,0% et de 4,3%, tandis que les ventes en Uro-oncologie sont en retrait de 1,2% d'une année sur l'autre. En 2013, le poids relatif des produits de médecine de spécialité a continué de progresser pour atteindre 71,1% des ventes totales du Groupe, contre 70,7% un an plus tôt.

En 2013, le chiffre d'affaires des produits de **médecine générale** s'est élevé à 320,2 millions d'euros, en léger retrait de 0,1% d'une année sur l'autre. Les bonnes performances de la Chine, de la Russie et de l'Algérie notamment, ont compensé les impacts en France de l'arrivée d'un produit concurrent de Tanakan® en mars 2013 et de la mise en œuvre de la Règle du « Tiers-payant<sup>1</sup> » pendant l'été 2012. Les ventes de médecine générale ont représenté 26,1% des ventes consolidées du Groupe en 2013, contre 26,6% un an auparavant. Les ventes de médecine générale en France ont représenté 30,1% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 38,1% un an plus tôt.

---

<sup>1</sup> Avec la règle du « Tiers-Payant », le patient avance le paiement pour un médicament princeps et n'est remboursé que plus tard

## **A propos d'Ipsen**

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale qui a affiché en 2013 des ventes supérieures à 1,2 milliard d'euros. L'ambition d'Ipsen est de devenir un leader dans le traitement des maladies invalidantes. Sa stratégie de développement s'appuie sur 3 franchises : neurologie, endocrinologie et uro-oncologie. 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. En 2012, les dépenses de R&D ont atteint près de 250 millions d'euros, soit plus de 20% du chiffre d'affaires. Le Groupe rassemble près de 4 900 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. 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. 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. 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. 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 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.

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.

**Pour plus d'informations :**

**Médias**

**Didier Véron**

Vice-Président Senior, Affaires Publiques et Communication

Tel. : +33 (0)1 58 33 51 16

Fax : +33 (0)1 58 33 50 58

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

**Brigitte Le Guennec**

Responsable Relations Publiques et Médias

Tél. : +33 (0)1 58 33 51 17

Fax : 01 58 33 50 58

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

**Communauté financière**

**Pierre Kemula**

Vice-Président, Corporate Finance, Trésorerie et Marchés Financiers

Tel. : +33 (0)1 58 33 60 08

Fax : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : [pierre.kemula@ipsen.com](mailto:pierre.kemula@ipsen.com)

**Stéphane Durant des Aulnois**

Directeur Adjoint aux Relations Investisseurs

Tel. : +33 (0)1 58 33 60 09

Fax : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail: [stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com](mailto:stephane.durant.des.aulnois@ipsen.com)

**Thomas Peny-Coblentz**

Chargé de Relations Investisseurs

Tel. : +33 (0)1 58 33 56 36

Fax : +33 (0)1 58 33 50 63

E-mail : [thomas.peny-coblentz@ipsen.com](mailto:thomas.peny-coblentz@ipsen.com)

## ANNEXES

### Ventes hors effet de change

Sauf mention contraire, toutes les variations des ventes sont exprimées hors effets de change et sont calculées en retraitant les chiffres d'affaires du quatrième trimestre et de l'année 2012 aux taux de 2013.

### Facteurs de risques

Le Groupe exerce son activité dans un environnement qui connaît une évolution rapide et fait naître de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les risques et incertitudes présentés ci-dessous ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2012 du Groupe, disponible sur son site web ([www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)).

- Le Groupe fait face de manière générale à des incertitudes quant à la fixation des prix de tous ses produits dans la mesure où les prix des médicaments ont fait l'objet, au cours des dernières années, de fortes pressions en raison de divers facteurs parmi lesquels la tendance des gouvernements ou organismes payeurs à baisser les prix ou les niveaux de remboursement, voire à retirer de la liste des médicaments remboursés certains médicaments que le Groupe commercialise dans les pays où il opère.
- Le Groupe dépend de tiers pour développer et commercialiser certains de ses produits, ce qui génère ou est susceptible de générer d'importantes redevances à son profit, mais les actions de ces tiers pourraient porter préjudice aux activités du Groupe. 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.
- Les résultats du Groupe pourraient ne pas atteindre les objectifs fixés, si un produit apparaissant comme prometteur pendant les phases de développement ou après les essais cliniques, n'est pas lancé ou est lancé mais ne se vend pas pour des raisons concurrentielles ou réglementaires.
- Le processus de Recherche et Développement dure habituellement entre huit et douze ans et court de la date de la découverte jusqu'au lancement du produit sur le marché. Ce processus comprend plusieurs étapes et lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ait un retard ou 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. Ainsi, afin de développer un produit viable sur le plan commercial, le Groupe doit démontrer, par le biais d'essais pré-cliniques et cliniques, que les molécules sont efficaces et non dangereuses pour les êtres humains. 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 et permettre d'obtenir les autorisations administratives relatives à la commercialisation de celui-ci.
- Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence (i) des produits génériques, notamment concernant les produits du Groupe qui ne sont pas protégés par des brevets comme Forlax<sup>®</sup> ou Smecta<sup>®</sup> par exemple (ii) de produits qui, bien que n'étant pas strictement identiques aux produits du Groupe ou n'ayant pas démontré leur bioéquivalence, ont obtenu ou sont susceptibles d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des indications similaires à celles des produits du Groupe en vertu de la procédure réglementaire dite par référence bibliographique (usage médical bien établi) et ce avant l'expiration des brevets couvrant les produits qu'il exploite. Une telle éventualité pourrait entraîner pour le Groupe une perte de part de marché qui pourrait affecter le maintien de son niveau actuel de croissance de chiffre d'affaires ou de rentabilité.
- Des tiers pourraient revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions du Groupe. Le Groupe collabore avec de nombreux partenaires (universités et autres entités publiques ou privées) et échange avec eux différentes formes d'informations et de données en lien avec la recherche, le développement, la production et la mise sur le marché de ses produits. Malgré les précautions, notamment contractuelles, prises par le Groupe avec ces différents tiers, ces derniers (ou certains de leurs membres ou filiales) pourraient revendiquer la propriété intellectuelle des travaux réalisés par leurs employés ou tout autre droit de propriété intellectuelle en lien avec les produits du Groupe ou ses molécules en développement.

- La stratégie du Groupe prévoit notamment l'acquisition de sociétés ou d'actifs facilitant l'accès à certains nouveaux marchés, projets de recherche, régions ou encore sur la réalisation de synergies avec certaines activités existantes. Si les perspectives de croissance ou de rentabilité de ces actifs, ou encore les hypothèses retenues pour leur valorisation, venaient à changer de façon substantielle par rapport aux hypothèses initiales, le Groupe pourrait potentiellement se retrouver dans l'obligation d'ajuster la valeur de ces actifs dans son bilan, ce qui pourrait par là même affecter de manière négative ses résultats et sa situation financière.
- La commercialisation par le Groupe de certains produits a été et pourrait être affectée par une rupture dans les approvisionnements et par d'autres perturbations. Ces difficultés peuvent être à la fois de nature réglementaire (nécessité de remédier à certains problèmes techniques afin de mettre les sites de production en conformité avec les règlements applicables) ou technique (difficultés d'approvisionnement de qualité satisfaisante ou difficultés à produire de manière récurrente et pérenne des principes actifs ou des médicaments conformes à leurs spécifications techniques). Cette situation peut entraîner des ruptures de stock et/ou une baisse significative du chiffre d'affaires relatives à un ou plusieurs produits donnés. Plus précisément, dans son site de production américain d'Hopkinton, Lonza, le fournisseur du principe actif d'Increlex<sup>®</sup>, fait face à des problèmes de fabrication sur Increlex<sup>®</sup>. L'interruption de l'approvisionnement d'Increlex<sup>®</sup> est intervenue mi-juin 2013 aux Etats-Unis et au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013 en Europe et dans le reste du monde. Le 18 Décembre 2013, Ipsen a annoncé que Lonza était de nouveau parvenu à produire avec succès le principe actif d'Increlex<sup>®</sup> et que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avait été informée qu'Ipsen se préparait au réapprovisionnement d'Increlex<sup>®</sup> dans l'Union Européenne. Le réapprovisionnement aux Etats-Unis est toujours en cours d'examen. Lonza travaille en étroite collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA) pour résoudre ces problèmes.
- Dans certains pays dont l'équilibre financier est menacé et où le Groupe vend directement ses médicaments aux hôpitaux publics, celui-ci pourrait être confronté à des rabais ou au rallongement de ses délais de paiement, ou encore avoir des difficultés à recouvrer en totalité ses créances. Le Groupe surveille de près l'évolution de la situation notamment en Europe du Sud où les délais de paiement des hôpitaux sont particulièrement longs. De façon plus générale, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de souscrire les montants d'assurance-crédit qui lui seraient nécessaires pour se protéger contre les risques d'impayés de ses clients au niveau global. De telles situations pourraient affecter l'activité du Groupe, sa situation financière et ses résultats.
- Dans le cours normal de ses activités, le Groupe est impliqué ou risque d'être impliqué dans un certain nombre de procédures administratives ou juridictionnelles. Des réclamations pécuniaires sont faites à l'encontre du Groupe ou sont susceptibles de l'être dans le cadre de certaines de ces procédures. Ipsen Pharmaceuticals Inc. a reçu une requête administrative du bureau du Procureur Général des États-Unis de la juridiction fédérale pour le district Nord de l'état de Géorgie afin d'obtenir des documents relatifs à ses ventes et ses activités de marketing sur Dysport<sup>®</sup> (abobotulinumtoxinA) pour les usages thérapeutiques. La politique d'Ipsen est de se conformer pleinement à toutes les règles, lois et règlements applicables. Ipsen coopère avec le bureau du Procureur Général des États-Unis pour répondre à la demande administrative du gouvernement.
- La centralisation des excédents et besoins de financements des filiales étrangères hors zone euro expose le Groupe à un risque de change. La variation de ces taux de change peut avoir un impact significatif sur les résultats du Groupe.

## Faits marquants de l'année 2013

Au cours de l'année 2013, les faits marquants incluent :

- Le 17 janvier 2013 – Teijin Pharma Limited, société du Groupe Teijin en charge de l'activité Santé, et Ipsen ont annoncé le lancement au Japon de Somatuline<sup>®</sup> 60/90/120 mg en injection sous-cutanée pour le traitement de l'acromégalie et du gigantisme hypophysaire (lorsque la réponse aux traitements chirurgicaux n'a pas donné satisfaction ou lorsque les traitements chirurgicaux sont difficiles à réaliser). Au Japon, Teijin Pharma détient les droits de développement et de commercialisation du médicament.
- Le 24 janvier 2013 – Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) ont annoncé la signature d'une convention d'achat d'actifs (Asset Purchase Agreement, APA) par laquelle Baxter International (Baxter) s'engage à acquérir les droits mondiaux relatifs à OBI-1, un facteur VIII porcin recombinant (rpFVIII) en développement pour l'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs et l'hémophilie acquise, ainsi que le site industriel d'Ipsen situé à Milford (Boston, MA). La convention d'achats d'actifs a été déposée le 23 janvier 2013, auprès du tribunal fédéral américain des faillites de Boston (Massachusetts, États-Unis). La vente résulte d'un processus de vente conjointement engagé par Ipsen et Inspiration à la suite de la demande par Inspiration de la mise sous protection de la loi des faillites américaine (Chapter 11) le 30 octobre 2012. La convention d'achat d'actifs est soumise à des conditions suspensives, notamment l'autorisation du tribunal des faillites et des autorités réglementaires. Ipsen a accepté d'étendre le financement de type DIP à Inspiration pour une période de 45 jours, soit un montant additionnel pouvant aller jusqu'à environ 5 millions de dollars.
- Le 6 février 2013 – Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) ont annoncé la signature d'une convention d'achat d'actifs (Asset Purchase Agreement, APA) par laquelle Cangene Corporation (Cangene) s'engage à acquérir les droits mondiaux relatifs à l'IB1001, un facteur IX recombinant (rFIX) pour le traitement de l'hémophilie B. Selon les termes de la convention d'achat d'actifs, Cangene a accepté de verser un paiement initial de 5,9 millions de dollars, des paiements d'étape additionnels conditionnés à la commercialisation de l'IB1001 pouvant atteindre 50 millions de dollars, ainsi que des compléments de prix progressifs pouvant atteindre un pourcentage à deux chiffres sur les ventes annuelles nettes d'IB1001. La convention d'achat d'actifs est soumise à des conditions suspensives, notamment l'autorisation du tribunal des faillites.
- Le 7 février 2013 – Ipsen et Braintree Laboratories, Inc., une société américaine spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments de spécialité, ont annoncé que Eziclen<sup>®</sup> / Izinova<sup>®</sup> (BLI-800) avait franchi avec succès l'étape de la procédure européenne d'enregistrement décentralisée, incluant seize pays. Le produit sera indiqué chez l'adulte pour le lavage intestinal avant toute procédure nécessitant un intestin propre (par ex., visualisation des intestins sous endoscopie et radiologie ou lors d'une intervention chirurgicale).
- Le 20 février 2013 – Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) ont annoncé la finalisation de la vente du produit breveté contre l'hémophilie B, IB1001 (FIX recombinant), à Cangene Corporation (Cangene). Ipsen et Inspiration ont convenu conjointement de vendre leurs droits de commercialisation respectifs sur l'IB1001 dans le cadre de la transaction. Cangene a acquis les droits mondiaux sur l'IB1001, un facteur IX recombinant faisant actuellement l'objet d'un examen réglementaire aux États-Unis et en Europe.
- Le 21 mars 2013 – Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) ont annoncé la finalisation de la vente d'OBI-1, son produit phare en hémophilie, à Baxter International Inc. (Baxter), leader mondial du marché de l'hémophilie. Baxter a acquis les droits mondiaux d'OBI-1, un facteur VIII porcin recombinant (rpFVIII) en développement pour le traitement de l'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs et l'hémophilie acquise de type A, ainsi que le site industriel d'Ipsen situé à Milford (Boston, MA, États-Unis). Les collaborateurs d'Ipsen travaillant sur le développement et la production de l'OBI-1 ont eu la possibilité de rejoindre Baxter. Baxter a accepté de verser un paiement initial de 50 millions de dollars, des paiements d'étape additionnels conditionnés au développement et à la commercialisation de l'OBI-1 pouvant atteindre 135 millions de dollars, ainsi que des compléments de prix progressifs compris entre 12,5% et 17,5% des ventes annuelles nettes du produit. OBI-1 est actuellement testé dans le cadre d'un essai clinique pivotale pour le traitement de patients atteints d'hémophilie acquise de type A. Ipsen, seul créancier garanti de premier rang d'Inspiration et propriétaire des actifs n'appartenant pas à Inspiration inclus dans la vente d'OBI-1 et d'IB1001, recevra a minima 60% des paiements initiaux. Au-delà de ces paiements initiaux, Ipsen recevra 80% de tous les produits de la vente à concurrence de 304 millions de dollars (en valeur actualisée) et 50% des produits de la vente au-delà de ce montant.



- Le 9 avril 2013 – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires canadiennes (Health Canada) ont délivré une autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de Dysport® (toxine botulique de type A injectable) pour la correction temporaire des rides glabellaires modérées à sévères chez l'adulte de moins de 65 ans. Medicis Aesthetics Canada, une division de Valeant Pharmaceuticals, commercialisera Dysport® destiné à être utilisé en médecine esthétique au Canada.
- Le 10 avril 2013 – PeptiDream Inc., une entreprise pharmaceutique basée à Tokyo (PeptiDream), et Ipsen ont annoncé la signature d'un partenariat de recherche et d'un accord d'option de licence visant à découvrir, évaluer, et potentiellement à développer et commercialiser des peptides thérapeutiques indiqués pour le traitement de pathologies graves dans les aires thérapeutiques ciblées par Ipsen.
- Le 24 avril 2013 – Sur l'avis du Comité des Nominations et de la Gouvernance, le Conseil d'administration d'Ipsen proposera à l'Assemblée générale mixte des actionnaires du 31 mai 2013 le renouvellement des mandats d'Administrateurs de Messieurs Antoine Flochel et Gérard Hauser, ainsi que la nomination en qualité d'Administrateur de Madame Martha Crawford en remplacement de Monsieur Klaus-Peter Schwabe, qui n'a pas sollicité le renouvellement de son mandat.
- Le 25 avril 2013 – Ipsen a annoncé que le fournisseur du principe actif d'Increlex® (mecasernin [rDNA origin]), Lonza, rencontrait actuellement des problèmes de fabrication sur Increlex® dans son usine d'Hopkinton (MA, Etats-Unis). Lonza travaille en étroite collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA) pour résoudre ces problèmes. Ipsen met également tout en œuvre pour gérer au mieux la période de rupture afin de minimiser l'impact sur les patients et leurs familles. L'interruption de l'approvisionnement d'Increlex® est intervenue mi-juin 2013 aux Etats-Unis et au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013 en Europe et dans le reste du monde. La reprise de l'approvisionnement avant fin 2013 n'est actuellement pas prévue.
- Le 25 avril 2013 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé la révision du calendrier d'analyse de l'essai international de phase III 10TASQ10 portant sur l'évaluation de tasquinimod chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC, *metastatic castrate-resistant prostate cancer*) n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie. Les deux sociétés prévoient désormais de réaliser la première analyse de survie sans progression de l'essai 10TASQ10 en 2014, en même temps que la première analyse intermédiaire de la survie globale. La date de l'analyse intermédiaire de la survie globale dépendra du nombre d'événements observés. Le nombre d'événements de survie sans progression mesurée par radiologie requis pour le critère d'évaluation principal sera dépassé au moment de l'analyse intermédiaire de la survie globale.
- Le 14 juin 2013 – Ipsen a annoncé que, dans le cadre de l'accélération de l'exécution de sa stratégie aux Etats-Unis, le Groupe avait décidé d'adopter un nouveau modèle organisationnel pour la distribution de Dysport® dans les indications thérapeutiques. En raison de l'importance accrue des payeurs dans les prises de décisions et des nouvelles conditions dans l'accès au marché dans le domaine de la santé, Ipsen a fait évoluer son modèle vers la gestion de comptes clés (*account management*) aux Etats-Unis. Dans ce contexte, les forces de vente de Dysport® ont été optimisées et recentrées, ce qui va permettre de mieux répondre aux besoins des médecins et des patients. Les coûts liés à cette réorganisation ne devraient pas être matériels pour le Groupe.
- Le 11 juillet 2013 – Ipsen a annoncé les résultats du critère principal de l'étude CLARINET®, évaluant l'effet de Somatuline® Autogel® 120 mg sur la survie sans progression tumorale de patients ayant une tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique (TNE-GEP). Le traitement par Somatuline® Autogel® 120 mg est supérieur, de manière statistiquement significative par rapport au placebo, en retardant la progression de la maladie ou le décès. Le profil de tolérance observé durant cette étude est comparable à celui habituellement observé avec Somatuline®. Des résultats plus détaillés de cette étude ont été présentés à l'European Cancer Congress 2013 (27 septembre – 1er octobre 2013). Les résultats de CLARINET® sont cliniquement importants dans la mesure où il s'agit de la première étude contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée chez un grand nombre de patients, qui démontre l'efficacité antitumorale d'un analogue de la somatostatine sur les tumeurs gastro-intestinales et pancréatiques non fonctionnelles.
- Le 15 juillet 2013 – Ipsen a annoncé la clôture de l'acquisition de Syntaxin, une société britannique privée du secteur des sciences de la vie, spécialisée dans l'ingénierie des toxines botuliques. Selon les modalités de l'accord, Ipsen effectuera un paiement initial de 28 millions d'euros, suivi de paiements en fonction de l'atteinte d'étapes-clés de développement et de commercialisation pour un montant pouvant atteindre ou dépasser 130 millions d'euros. En outre, les actionnaires de Syntaxin recevront la majeure partie des paiements liés à l'actif le plus avancé de la société, faisant actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II. La transaction s'inscrit dans le cadre de la stratégie d'Ipsen de renforcer ses propres plates-formes technologiques de peptides et toxines. Syntaxin dispose d'une expérience

étendue dans le domaine de la biologie des toxines botuliques, étayée par un vaste portefeuille de brevets, notamment 75 brevets délivrés et plus de 130 brevets en cours d'examen. Syntaxin et Ipsen ont débuté leur collaboration en 2010. En 2011, ils ont conclu un partenariat stratégique d'envergure pour la découverte et le développement de nouveaux composés dans le domaine des toxines botuliques recombinantes. Les équipes de Syntaxin ont tiré profit de leur expertise approfondie dans la découverte de nouveaux candidats thérapeutiques tandis qu'Ipsen a déployé ses compétences dans l'évaluation pharmacologique, préclinique et clinique des composés. Avant la transaction, Ipsen détenait environ 10 % du capital de Syntaxin sur une base pleinement diluée.

- Le 15 juillet 2013 – Ipsen a annoncé avoir engagé une collaboration de recherche et de développement sur de nouvelles toxines botuliques recombinantes avec Harvard Medical School (Harvard). En vertu des conditions de cet accord, Ipsen financera la recherche de l'équipe d'Harvard pendant au moins trois ans, l'objectif étant de découvrir, d'évaluer et de développer de nouvelles toxines botuliques recombinantes pour le traitement de maladies neurologiques graves. La collaboration permettra de mettre en commun la plate-forme de découverte et l'expertise en génie génétique des toxines botuliques d'Harvard et le savoir-faire d'Ipsen dans le domaine de la découverte de médicaments et la R&D pharmaceutique. Ipsen se voit octroyé les droits exclusifs mondiaux sur toute toxine recombinante candidate issue de la collaboration. Ipsen sera responsable du développement et de la commercialisation des nouvelles toxines et versera à Harvard des paiements associés, des paiements d'étape et des royalties.
- Le 29 août 2013 – Ipsen a annoncé le départ d'Eric Drapé, Vice-Président Exécutif, Opérations techniques. Christel Bories, Directrice Générale Déléguée, assure l'intérim de la fonction.
- Le 29 août 2013 – Ipsen et Allergan ont signé un accord afin de mettre fin aux litiges concernant les brevets pour l'utilisation thérapeutique de la toxine botulique dans le domaine de l'urologie. Cet accord n'aura aucun effet sur la trésorerie du Groupe.
- Le 17 septembre 2013 – Ipsen a annoncé des premiers résultats positifs sur le critère principal de l'étude ELECT<sup>®</sup>, évaluant l'effet de Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> / Somatuline<sup>®</sup> Depot<sup>®</sup> (lanréotide) par injection 120 mg sur le contrôle des symptômes associés à un syndrome carcinoïde de patients atteints de tumeurs neuro-endocrines (TNE). Le traitement par Somatuline<sup>®</sup> s'est avéré être supérieur au placebo, de manière statistiquement significative, pour diminuer le nombre de jours où les patients ont eu recours à des traitements symptomatiques aigus (analogues de la somatostatine administrés par voie sous-cutanée i.e., octréotide) pour contrôler les symptômes associés au syndrome carcinoïde.
- Le 26 septembre 2013 – Ipsen a annoncé le déménagement en 2014 de ses activités américaines de R&D de Milford à Cambridge (Massachusetts), l'un des principaux pôles de recherche en biotechnologie. Ce site sera le moteur de l'innovation dans les thérapies ciblées pour tous les domaines de spécialité d'Ipsen, ainsi qu'un centre d'excellence sur les peptides.
- Le 28 septembre 2013 – Ipsen a annoncé que les résultats de l'étude de Phase III CLARINET<sup>®</sup> présentés à l'European Cancer Congress 2013 démontrent l'effet anti-prolifératif de Somatuline<sup>®</sup> (lanréotide) 120 mg en injection dans le traitement des tumeurs non fonctionnelles neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP). L'étude CLARINET<sup>®</sup> a atteint son critère principal en démontrant que le traitement par Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> / Somatuline<sup>®</sup> Depot<sup>®</sup> (lanréotide) 120 mg en injection est associé à une réduction statistiquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 53% par rapport au placebo (hazard ratio 0,47, 95% CI : 0,30–0,73 ; p=0,0002). Ce résultat s'appuie sur l'observation que 62% des patients atteints de TNE-GEP traités par Somatuline<sup>®</sup> n'ont pas progressé ou ne sont pas décédés contre 22% dans le groupe placebo sur la période de suivi (estimations Kaplan-Meier). La médiane de survie sans progression de la maladie n'a pas été atteinte au bout de 2 ans dans le groupe Somatuline<sup>®</sup> alors qu'elle est de 18 mois dans le groupe placebo.
- Le 2 octobre 2013 – Ipsen a annoncé un projet de nouvelle organisation et de nouvelle composition du Comité Exécutif, afin d'accélérer la mise en œuvre de sa stratégie. La nouvelle organisation a pour objectif de poursuivre le développement de la médecine de spécialité, par la création de deux divisions rattachées au Comité Exécutif : les Franchises Médecine de Spécialité et les Opérations Commerciales Médecine de Spécialité. Elle va également permettre d'optimiser les activités de Médecine Générale par la création d'une Business Unit dédiée.
- Le 7 octobre 2013 – PeptiDream Inc., une entreprise pharmaceutique basée à Tokyo et Ipsen ont annoncé l'élargissement du champ de leur partenariat de recherche et de leur accord d'option de licence datant d'avril 2013, pour découvrir, évaluer et éventuellement développer et commercialiser des

peptides thérapeutiques destinés à des pathologies graves dans les domaines thérapeutiques ciblés d'Ipsen.

- Le 9 octobre 2013 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé qu'Active Biotech, selon les termes de l'accord de co-développement et de commercialisation du candidat-médicament novateur tasquinimod, avait reçu un paiement d'étape de 12 millions d'euros de la part d'Ipsen.
- Le 12 décembre 2013 – Ipsen a annoncé que Dominique Brard était nommée Vice-Président Exécutif en charge des Ressources Humaines du groupe Ipsen et intégrait le Comité Exécutif. Elle a pris ses fonctions le 6 Janvier 2014, en remplacement d'Etienne de Blois. Elle rapporte directement à Christel Bories, Directrice Générale Déléguée d'Ipsen.
- Le 17 décembre 2013 – Ipsen a annoncé des résultats préliminaires positifs dans l'étude de phase III de Dysport® (abobotulinumtoxinA) en double-aveugle dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte. Le traitement avec Dysport® a montré sur les critères principaux d'évaluation, comparativement au placebo, une amélioration statistiquement significative du tonus musculaire, mesurée grâce à l'échelle modifiée d'Ashworth (Modified Ashworth Scale (MAS)). De plus, les patients traités avec Dysport® ont montré un bénéfice clinique statistiquement significatif comparativement au placebo, mesuré grâce à l'évaluation globale du médecin (Physician Global Assessment (PGA)). Le profil de tolérance observé dans cette étude est comparable à celui habituellement observé avec Dysport® dans cette indication. Les résultats détaillés de cette étude en double-aveugle seront présentés au cours des prochains mois à l'occasion de congrès internationaux majeurs.
- Le 18 décembre 2013 – Ipsen a annoncé que Lonza était de nouveau parvenu à produire avec succès le principe actif d'Increlex® (mecasermin [rDNA origin] Injection) et que le Groupe se préparait au réapprovisionnement d'Increlex® en Europe. Un plan de réapprovisionnement a été communiqué à l'Agence Européenne des Médicaments. Les consultations avec les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE étaient en cours pour permettre un réapprovisionnement immédiat.
- Le 18 décembre 2013 – Ipsen et Mayoly Spindler ont annoncé la signature d'un partenariat croisé portant sur leurs activités de médecine générale en France. La mise en place d'une plate-forme commerciale co-pilotée par les deux entreprises permettra de tirer profit de la complémentarité des compétences et des portefeuilles-produits de chacune des sociétés. Ipsen fera bénéficier Mayoly Spindler de son expertise auprès des médecins généralistes en France, notamment dans le domaine de la goutte et de la gastro-entérologie. En parallèle, Mayoly Spindler apportera à Ipsen son expertise en pharmacie. Cet accord s'appuie sur la complémentarité des portefeuilles-produits de chacune des sociétés. En gastro-entérologie, Météospasmyl®, utilisé dans le traitement des spasmes abdominaux, s'ajoute efficacement à la gamme d'Ipsen notamment composée de Smecta® et Forlax®. En rhumatologie, la Colchicine® viendra compléter l'Adenuric® d'Ipsen. Dans le cadre de cet accord, chaque entreprise continuera à enregistrer les ventes de ses produits.

Après le 31 décembre 2013, les faits marquants incluent :

- Le 10 janvier 2014 – Ipsen a annoncé que Jonathan Barnsley était nommé Vice-Président Exécutif en charge des Opérations Techniques et intégrait le Comité Exécutif du groupe Ipsen. Il prendra ses fonctions le 1<sup>er</sup> avril 2014 et rapportera directement à Christel Bories, Directrice Générale Déléguée d'Ipsen.
- Le 14 janvier 2014 – Ipsen et GW Pharmaceuticals plc ont annoncé la signature d'un accord exclusif confiant à Ipsen la promotion et la distribution en Amérique Latine (à l'exception du Mexique et des Caraïbes) de Sativex®, un spray buccal extrait du cannabis, destiné au traitement de la spasticité chez des patients atteints de sclérose en plaques. GW fournira le produit fini à Ipsen. GW Pharmaceuticals et Ipsen prévoient de déposer les premières demandes d'autorisations de mise sur le marché dans certains pays d'Amérique Latine courant 2014 pour l'indication de la spasticité due à la sclérose en plaques.
- Le 14 janvier 2014 – Ipsen a annoncé sa décision de déployer une équipe dédiée à l'oncologie pour commercialiser Somatuline® Depot® (lanréotide) 120 mg en injection dans les tumeurs neuro-endocrines aux Etats-Unis. Au cours des derniers mois, à la suite de la communication des données de l'étude clinique de phase III CLARINET® évaluant l'effet antiprolifératif de Somatuline® dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques non fonctionnelles (TNE-GEP), le Groupe avait envisagé deux options – celle d'assumer seul le lancement du produit et celle de lancer avec un partenaire. Ipsen estime que ces résultats encourageants représentent une opportunité majeure pour le Groupe à long terme avec

un marché potentiel aux Etats-Unis de plus de 500 millions de dollars<sup>1</sup>. Ipsen fait de son succès aux Etats-Unis une priorité stratégique. L'option de « lancer seul » maximise la création de valeur à long terme et participe à l'atteinte d'une taille critique aux Etats-Unis.

Ipsen prévoit le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Somatuline<sup>®</sup> dans l'indication des TNE au premier semestre 2014. Le coût annuel incrémental maximal associé au lancement de Somatuline<sup>®</sup> dans les TNE aux Etats-Unis est estimé entre 30 millions d'euros et 40 millions d'euros. En conséquence, le point mort<sup>2</sup> de la filiale américaine, initialement anticipé en 2014, est repoussé à 2017. Ipsen va poursuivre la mise en œuvre de mesures d'économies de coûts afin de limiter l'impact sur la rentabilité du Groupe.

- Le 17 janvier 2014 – Ipsen a annoncé lors du Symposium sur les Cancers Gastro-intestinaux (ASCO GI) que le critère principal de l'essai clinique ELECT<sup>®</sup> évaluant Somatuline<sup>®</sup> sur le contrôle des symptômes chez les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques avec un antécédent de syndrome carcinoïde avait été atteint. Les résultats de l'étude de phase III ELECT<sup>®</sup> (poster 268) montrent que le traitement par Somatuline<sup>®</sup> 120mg s'est avéré supérieur au placebo, de manière statistiquement significative, pour diminuer le nombre de jours où les patients ont eu recours à l'octréotide à libération immédiate comme traitement symptomatique aigu, avec une différence moyenne de -14,8 % (IC 95 % : -26,8, -2,8 ; p = 0,017) pendant la phase en double-aveugle de 16 semaines de cette étude. Les taux de succès thérapeutique total ou partiel ont été significativement plus importants avec Somatuline<sup>®</sup> qu'avec le placebo (odds ratio = 2,4 ; IC 95 % : 1,1, 5,3 ; p = 0,036).
- Le 22 janvier 2014 – Ipsen a annoncé la mise en place d'une nouvelle gouvernance aux États-Unis, faisant suite à la récente décision de lancer Somatuline<sup>®</sup> dans les indications oncologiques. Marc de Garidel supervisera personnellement ce projet de lancement. Cynthia Schwalm rejoindra les Opérations commerciales américaines d'Ipsen à compter du 3 février 2014 pour prendre la tête de la Business Unit Endocrinologie/Oncologie. A partir de mi-août 2014, elle prendra les fonctions de Directeur général de la filiale américaine.

---

<sup>1</sup> Estimations Ipsen du marché des TNE aux Etats-Unis en 2013

<sup>2</sup> Contribution commerciale excluant les ventes d'Increlex<sup>®</sup> (mecasermin [rDNA origin]) en injection et les revenus du partenariat en médecine esthétique avec Valeant Pharmaceuticals Intl Inc.

## Mesures administratives

Dans le contexte actuel de crise financière et économique, les autorités publiques de nombreux pays où opère le Groupe ont continué d'instaurer de nouvelles mesures de réduction des dépenses de santé publique, dont certaines ont affecté les ventes et la rentabilité du Groupe en 2013. En outre, certaines mesures instaurées en 2012 ont continué d'impacter les comptes du Groupe, par comparaison d'une année sur l'autre.

## Mesures affectant l'exercice 2013

### Dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest :

- En France, Tanakan<sup>®</sup> a été déremboursé au 1<sup>er</sup> mars 2012. En outre, les ventes de Nisis<sup>®</sup>/Nisco<sup>®</sup> et de Forlax<sup>®</sup> ont été négativement affectées par une circulaire du mois de juillet 2012 renforçant la pratique du « Tiers-payant » par laquelle le patient doit désormais avancer une partie du prix des médicaments princeps quand ceux-ci ont un générique sur le marché. Par ailleurs, les autorités de santé ont imposé des baisses de prix de 5,5% sur NutropinAq<sup>®</sup> en juin 2013 et de 12,5% sur Nisis<sup>®</sup>/Nisco<sup>®</sup> en octobre 2013 ;
- En Espagne, Tanakan<sup>®</sup> a été déremboursé au 1<sup>er</sup> septembre 2012. Une nouvelle ébauche du Décret Royal établissant les prix pour les produits sur le marché depuis plus de 10 ans a été publiée en mars 2013 et affecte tous les analogues de la LhRH (*Luteinizing hormone-Releasing Hormone*). Cette mesure devait commencer à s'appliquer au 3<sup>ème</sup> trimestre 2013, mais sa mise en œuvre a finalement été reportée au 1<sup>er</sup> trimestre 2014 ;
- En Italie, l'alignement des prix dans les appels d'offres régionaux de la LhRH n'est pas encore applicable du fait du contexte politique.

### Dans les Autres Pays Européens :

- En Belgique, une baisse de prix modulée de 1,95% sur les produits remboursés est applicable depuis la mise en place de la taxe Inami le 1<sup>er</sup> avril 2013 ;
- Aux Pays-Bas, la NZA (autorités de santé néerlandaises) a transféré le budget des hormones de croissance de la ville à l'hôpital et a introduit un nouveau système de remboursement au 1<sup>er</sup> janvier 2013. La publication de la liste contenant la prochaine vague de médicaments à passer au budget de l'hôpital a été officiellement retardée. En avril et octobre 2013, les produits Ipsen ont été affectés par des révisions de prix liées à l'application du prix de référence international. Celles-ci ont entraîné des hausses de prix sur Décapeptyl<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup> et Somatuline<sup>®</sup> ainsi qu'une baisse de prix sur NutropinAq<sup>®</sup> ;
- En Finlande, une baisse de prix générale de 5% a été appliquée sur l'ensemble des médicaments au 1<sup>er</sup> février 2013 ;
- Au Portugal, de nouveaux pays ont été introduits dans la composition du panier du système de prix de référence international, dont la Slovaquie, l'Espagne et la France. Pour les produits du marché ville, la règle est de prendre la moyenne du panier. Pour les produits hospitaliers, la règle est de prendre le prix le plus bas du panier. Aucun impact significatif n'est à noter pour Ipsen. De nouvelles mesures pour 2013 ont été publiées et requièrent une baisse de prix de 6,0% sur tous les médicaments ainsi que la contribution de l'industrie pharmaceutique à la baisse des dépenses de santé à travers la mise en place par chaque laboratoire pharmaceutique d'un fonds de provision équivalent à 2,0% des ventes ;
- En Grèce, la nouvelle liste de remboursement fondée sur la classification hybride ATC4 et le co-paiement des patients a été mise en place, remplaçant la règle de remboursement précédente. Une nouvelle liste de prix a été publiée le 1<sup>er</sup> avril 2013 affectant tous les analogues de la LhRH. A la suite de négociations avec le Ministère de la Santé grec, le prix d'Increlex<sup>®</sup> a augmenté de 1,25% en septembre 2013 pour tenir compte de son statut de médicament orphelin ;
- En Lettonie, un appel d'offres national pour les analogues de la LhRH a été instauré pour prévenir les importations parallèles. Un nouveau panier de référence a été établi en juillet 2013. Initialement, le panier était composé de l'ensemble des pays de l'Union Européenne mais inclut désormais la Lituanie, l'Estonie, la République Tchèque, la Slovaquie, la Roumanie, la Hongrie, et le Danemark. La règle du prix de référence reste inchangée et requiert la prise en compte du 3<sup>ème</sup> prix le plus bas du panier ;

- En République Tchèque, la TVA sur les médicaments a augmenté de 14% à 15% en janvier 2013. De nouveaux prix ont été publiés le 1<sup>er</sup> janvier 2013. Ces derniers sont le résultat du système de prix de référence international (moyenne des 3 prix les plus bas dans 18 pays de l'Union européenne). En outre, depuis janvier 2013, les hormones de croissance ne sont plus considérées comme un produit hospitalier et sont à présent concernées par les révisions de prix ;
- En Slovaquie, de nouveaux prix ont été publiés le 1<sup>er</sup> juin 2013. Ces derniers sont le résultat du système de prix de référence international fondé sur les 3 prix les plus bas en vigueur dans les 28 pays de l'Union Européenne ;
- En Pologne, une nouvelle limite de remboursement a été établie du fait de l'introduction sur le marché d'un concurrent de Décapeptyl<sup>®</sup>. Elle a entraîné la mise en place de co-paiements pour les patients au 1<sup>er</sup> janvier 2013 et, par la suite, une baisse de prix générale de l'industrie en tant que moyen de compensation ;
- En Roumanie, alors que les prix sont généralement révisés annuellement en mars, le Ministère de la Santé a décidé de geler les prix des médicaments jusqu'à la fin de l'année. Dans le même temps, la méthodologie de détermination des prix utilisée pour les nouveaux produits restera inchangée.

#### **Dans le Reste du Monde :**

- La Chine travaille toujours sur son système de prix de référence international, qui inclurait dix pays dont les Etats-Unis, la France, l'Allemagne, la Corée du Sud et le Japon. Néanmoins, il n'existe aucun signe additionnel de mise en œuvre ou de contrôle à ce jour. En 2013, Tanakan<sup>®</sup> a été inclus dans la liste des médicaments de première nécessité (*Essential Drug List* ou EDL), qui résulte le plus souvent en une baisse des prix ;
- En Algérie, le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Sécurité Sociale a finalisé la liste des tarifs de référence. Un prix de référence sur les analogues de la GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) a été confirmé en octobre 2013 et devrait être mis en œuvre dans les premiers mois de 2014. Une fois effectif, le prix de Décapeptyl<sup>®</sup> sera aligné avec celui de la molécule la moins chère ;
- En Colombie, le groupe technique de la commission nationale des prix (*Comisión Nacional de Precios de Medicamentos*) a annoncé son intention de réguler le prix de 195 médicaments, dont celui de Somatuline<sup>®</sup>. Les nouveaux prix sont effectifs depuis leur publication dans le Journal Officiel du 23 août 2013.

En outre, et toujours dans un contexte de crises financière et économique, les autorités publiques de nombreux pays où opère le Groupe continuent d'instaurer de nouvelles mesures de réduction des dépenses de santé publique qui pourront affecter les comptes du Groupe au-delà de l'année 2013.

### **Mesures pouvant avoir un impact en 2014 et au-delà**

#### **Dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest :**

- En France, Smecta<sup>®</sup> a fait l'objet d'une baisse de prix de 7,5% au 1<sup>er</sup> janvier 2014 et connaîtra une nouvelle baisse de 7,5% au 1<sup>er</sup> juillet 2014. Fortrans<sup>®</sup> a fait l'objet d'une baisse de prix de 6,5% au 1<sup>er</sup> janvier 2014 ;
- En Allemagne, le gouvernement a décidé de partiellement révoquer l'AMNOG (loi relative à la restructuration du marché pharmaceutique) introduite en 2010. Parmi d'autres mesures, la loi sur la fixation des prix comprend un rabais obligatoire sur les ventes de 16% sur les médicaments de prescription, un niveau ramené à 7% à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2014 ;
- En Italie, le plafond des dépenses de médicaments à l'hôpital a été augmenté de 2,4% à 3,5% des dépenses hospitalières. En outre, les laboratoires pharmaceutiques devront prendre en charge tout dépassement de ce plafond à hauteur de 50,0%. Par ailleurs, Hexvix<sup>®</sup> sera à présent remboursé à l'échelle nationale plutôt que d'être inclus dans les budgets hospitaliers, ce qui a entraîné une baisse de prix officielle de 6,5% ;
- Au Royaume-Uni, un nouvel accord PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*) a été voté. Ce dernier n'aura pas d'impact sur les prix du NHS, mais exigera une contribution estimée à moins de 4% des ventes nettes 2014 du NHS, avec une hausse anticipée dans les années à venir. En outre, les

négociations sur les appels d'offres 2014 ne seront plus organisées par compte (hôpital) mais par région.

#### **Dans les Autres Pays Européens :**

- Au Portugal, le résultat des négociations entre l'industrie pharmaceutique et le Ministère de la Santé au sujet de la prise en compte par l'industrie des dépenses de remboursement excédant un certain plafond est attendu prochainement. Le montant définitif du remboursement pour 2012 et le plafond pour la valeur de marché 2013 ne sont pas encore connus. L'accord final dépendra en grande partie du montant que représentent les dépenses de médicaments en 2013 en pourcentage du PIB. En outre, une nouvelle taxe de 3,0%, effective en 2014, a également été introduite sur toutes les activités hospitalières. Enfin, la Slovénie a remplacé la Slovaquie dans le panier du système de prix de référence international ;
- En Grèce, la clause de « claw-back » pourrait être ajustée avant la fin de l'année tandis que l'objectif défini par le Ministère de la Santé est pour l'instant de 2,44 milliards d'euros. Les autorités publiques visent 2 milliards d'euros en 2014 ;
- En Belgique, le système de prix de référence international a été mis à jour avec de nouvelles règles et un panier de référence de 6 pays (France, Allemagne, Pays-Bas, Autriche, Irlande et Finlande). Le système n'est pas encore entré en application ;
- Aux Pays-Bas, la nouvelle liste de prix établie à partir du prix de référence international a été publiée en octobre 2013 ;
- En Suède, TLV (l'agence suédoise en charge de la réglementation du remboursement des produits pharmaceutiques et dentaires) a annoncé que tous les produits constitués d'une substance enregistrée depuis plus de 15 ans seront sujets à une baisse de prix. Une baisse de 7,5% a touché l'ensemble des formulations de NutropinAq<sup>®</sup> et de Décapeptyl<sup>®</sup> à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2014 ;
- En Croatie, la République Tchèque a remplacé la France dans le panier des pays inclus dans le système de prix de référence international ;
- En Serbie, depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2013, le Ministère de la Santé a décidé d'inclure la Roumanie dans le panier de pays utilisé dans le calcul du prix de référence international. La règle est de prendre la moyenne des prix en vigueur en Croatie, Slovénie, Italie et Roumanie ;
- En Pologne, une nouvelle loi a été publiée, entraînant des baisses de prix touchant notamment Décapeptyl<sup>®</sup> et Somatuline<sup>®</sup> à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2014 ;
- En Slovaquie, depuis le 1<sup>er</sup> mars 2014, une baisse de prix fondée sur la moyenne des 3 prix les plus bas dans les 28 pays de l'Union Européenne s'appliquera à plusieurs produits Ipsen ;
- En Slovénie, un système de prix de référence thérapeutique a été introduit en juin 2013 mais n'est pas encore entré en application.

#### **Dans le Reste du Monde :**

- En Amérique Latine, douze pays (Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Equateur, Guyane, Paraguay, Pérou, Surinam, Uruguay et Venezuela) se sont accordés pour créer une base de prix commune dans la perspective d'harmoniser les prix des médicaments dans la région. A ce stade, aucune nouvelle annonce n'a été faite concernant ce projet ;
- En Colombie, l'application du prix de référence international touchera le prix de Dysport<sup>®</sup> 500U, après avoir affecté celui de Somatuline<sup>®</sup> en août 2013 ;
- Au Brésil, un système de prix de référence a été introduit pour le marché public. Ainsi, du fait de la concurrence, le prix de Dysport<sup>®</sup> 500U pourrait être réduit chaque année au cours des quatre ans à venir ;
- En Tunisie, la gamme Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> a officiellement été enregistrée au 4<sup>ème</sup> trimestre 2013, ce qui devrait conduire à une baisse des prix d'importation de Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup> par la Pharmacie Centrale Tunisienne ;

- En Algérie, Ipsen devait procéder au renouvellement des Autorisations de Mise sur le Marché de l'ensemble des produits de son portefeuille de médecine générale avant la fin 2013. Cette procédure pourrait entraîner des révisions de prix au premier semestre 2014 ;
- Au Maroc, du fait du système de prix de référence, le prix de Decapeptyl<sup>®</sup> 3M devrait baisser de 20% à la suite de l'introduction d'un générique de Gosereline dans les premiers mois de 2014 ;
- En Chine, le prix de Tanakan<sup>®</sup> pourrait être réduit en mai 2014, après son inclusion dans la liste des médicaments de première nécessité (*Essential Drug List* ou EDL) dans la catégorie des extraits de ginkgo biloba. Ipsen étudie actuellement différents scénarios ;
- En Corée, le contrôle volume-prix mis en œuvre depuis 2011 se terminera en 2014, avec une dernière baisse de prix en janvier 2014 de 7% sur Décapeptyl<sup>®</sup>.



## Comparaison des ventes consolidées des quatrièmes trimestres et des années complètes de 2013 et 2012

Note : Sauf mention contraire, toutes les variations des ventes sont exprimées hors effets de change.

### Répartition géographique du chiffre d'affaires

Pour les quatrièmes trimestres et années complètes 2013 et 2012, la répartition géographique du chiffre d'affaires du Groupe se présente comme suit :

(en millions d'euros)	4 <sup>e</sup> Trimestre				12 Mois			
	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change
France	52,7	58,7	-10,2%	-10,2%	218,0	246,3	-11,5%	-11,5%
Royaume-Uni	15,4	14,7	5,2%	9,4%	57,3	56,6	1,3%	6,1%
Espagne	14,0	14,0	-0,2%	-0,2%	56,6	56,8	-0,4%	-0,4%
Allemagne	20,6	19,6	5,2%	5,3%	84,1	77,0	9,1%	9,1%
Italie	18,8	18,3	2,4%	2,4%	81,3	81,7	-0,6%	-0,6%
<b>Principaux pays d'Europe de l'Ouest</b>	<b>121,5</b>	<b>125,2</b>	<b>-3,0%</b>	<b>-2,6%</b>	<b>497,3</b>	<b>518,5</b>	<b>-4,1%</b>	<b>-3,6%</b>
Europe de l'Est	49,2	43,6	12,8%	18,3%	184,9	169,1	9,3%	12,5%
Autres Europe	34,4	33,1	3,9%	4,7%	144,5	136,9	5,5%	5,9%
<b>Autres pays d'Europe</b>	<b>83,6</b>	<b>76,7</b>	<b>9,0%</b>	<b>12,3%</b>	<b>329,4</b>	<b>306,0</b>	<b>7,6%</b>	<b>9,5%</b>
<b>Amérique du Nord</b>	<b>14,2</b>	<b>18,2</b>	<b>-22,0%</b>	<b>-18,0%</b>	<b>64,2</b>	<b>72,8</b>	<b>-11,7%</b>	<b>-8,7%</b>
Asie	41,8	43,2	-3,2%	0,1%	177,3	167,3	6,0%	7,4%
Autres reste du monde	32,0	31,6	1,5%	10,2%	156,5	154,8	1,1%	6,8%
<b>Reste du Monde</b>	<b>73,8</b>	<b>74,7</b>	<b>-1,2%</b>	<b>4,2%</b>	<b>333,9</b>	<b>322,2</b>	<b>3,6%</b>	<b>7,1%</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>293,0</b>	<b>294,9</b>	<b>-0,6%</b>	<b>2,0%</b>	<b>1 224,8</b>	<b>1 219,5</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,2%</b>
dont: <b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>287,4</b>	<b>288,2</b>	<b>-0,3%</b>	<b>2,4%</b>	<b>1 191,3</b>	<b>1 187,0</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,1%</b>
<b>Activités liées aux médicaments*</b>	<b>5,6</b>	<b>6,6</b>	<b>-15,2%</b>	<b>-14,3%</b>	<b>33,5</b>	<b>32,5</b>	<b>3,1%</b>	<b>4,2%</b>

\* Principes actifs et matières premières

Au quatrième trimestre 2013, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 121,5 millions d'euros, en baisse de 2,6% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes dans les Principaux pays d'Europe de l'Ouest se sont élevées à 497,3 millions d'euros, en baisse de 3,6% d'une année sur l'autre. La croissance des ventes des produits de médecine de spécialité a été plus que compensée par les conséquences du durcissement de l'environnement concurrentiel en France dans le domaine de la médecine générale. Les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 40,6% des ventes totales du Groupe en 2013, contre 42,5% un an plus tôt.

**France** – Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires a atteint 52,7 millions d'euros, en baisse de 10,2% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes se sont élevées à 218,0 millions d'euros, en baisse de 11,5% d'une année sur l'autre, pénalisées par le déclin continu des ventes de médecine générale, et ce malgré la bonne résistance des ventes de Smecta<sup>®</sup>, stables d'une année sur l'autre. Par ailleurs, les ventes de Tanakan<sup>®</sup> ont été pénalisées par le déremboursement du produit depuis mars 2012 et par le lancement d'un produit concurrent en mars 2013. Enfin, depuis juillet 2012, les ventes des produits génériques du Groupe (Nisis<sup>®</sup> / Nisisco<sup>®</sup> et Forlax<sup>®</sup>) sont négativement affectées par le durcissement de la Règle du « Tiers-Payant<sup>1</sup> ». En médecine de spécialité, les ventes ont affiché un léger retrait sur l'année 2013, malgré une performance en volume soutenue de Somatuline<sup>®</sup> et NutropinAq<sup>®</sup>. Les ventes de spécialité ont principalement été affectées par la baisse

<sup>1</sup> Avec la règle du « Tiers-Payant », le patient avance le paiement pour un médicament princeps et n'est remboursé que plus tard

du chiffre d'affaires de Décapeptyl<sup>®</sup>, notamment liée aux effets collatéraux du plan de sauvegarde de l'emploi. En conséquence, le poids relatif de la France dans les ventes consolidées du Groupe a continué à décroître, représentant désormais 17,8% des ventes, contre 20,2% un an plus tôt.

**Royaume-Uni** – Au quatrième trimestre 2013, les ventes se sont élevées à 15,4 millions d'euros, en hausse de 9,4% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes se sont élevées à 57,3 millions d'euros, en hausse de 6,1%, portées notamment par la forte croissance en volume de Décapeptyl<sup>®</sup> et la croissance soutenue de Somatuline<sup>®</sup>. Sur la période, le Royaume-Uni a représenté 4,7% des ventes totales du Groupe, ratio stable d'une année sur l'autre.

**Espagne** – Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires a atteint 14,0 millions d'euros, en léger retrait de 0,2% d'une année sur l'autre. En 2013, le chiffre d'affaires a atteint 56,6 millions d'euros, en léger retrait de 0,4% d'une année sur l'autre, dans un marché pharmaceutique espagnol en forte contraction. En outre, le déremboursement de Tanakan<sup>®</sup> depuis septembre 2012 a eu un impact négatif sur les ventes du produit. Dans ce contexte difficile, Somatuline<sup>®</sup> a néanmoins affiché une croissance en volume soutenue. En 2013, les ventes en Espagne ont représenté 4,6% des ventes totales du Groupe, en ligne avec l'an passé.

**Allemagne** – Au quatrième trimestre 2013, les ventes ont atteint 20,6 millions d'euros, en hausse de 5,3% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes se sont élevées à 84,1 millions d'euros, en hausse de 9,1% d'une année sur l'autre, portées par les fortes croissances en volume de Somatuline<sup>®</sup>, NutropinAq<sup>®</sup> et Hexvix<sup>®</sup>, respectivement de 32,8%, 18,3% et 14,2%. Par ailleurs, le chiffre d'affaires a bénéficié du règlement d'un litige relatif à l'exploitation d'un générique de Décapeptyl<sup>®</sup> dans le pays. Retraitées de cet élément, les ventes sont en hausse de 7,2%. Sur l'année 2013, les ventes en Allemagne ont représenté 6,9% des ventes totales du Groupe, contre 6,3% un an plus tôt.

**Italie** – Au quatrième trimestre 2013, les ventes ont atteint 18,8 millions d'euros, en hausse de 2,4% d'une année sur l'autre. En 2013, le chiffre d'affaires s'est établi à 81,3 millions d'euros, en léger retrait de 0,6% d'une année sur l'autre. La détérioration de l'environnement économique a affecté la gestion des caisses régionales de santé qui, en conséquence, ont mis en place des politiques d'austérité visant principalement les produits hospitaliers. L'Italie a représenté 6,6% des ventes consolidées du Groupe en 2013, ratio stable d'une année sur l'autre.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré dans les **Autres pays d'Europe** a atteint 83,6 millions d'euros, en hausse de 12,3% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 329,4 millions d'euros, en hausse de 9,5%. La croissance a principalement été tirée par la bonne performance de la Russie où la médecine générale (notamment Fortrans<sup>®</sup>, Tanakan<sup>®</sup> et Smecta<sup>®</sup>) et la médecine de spécialité (notamment Dysport<sup>®</sup> et Décapeptyl<sup>®</sup>) ont enregistré des croissances fortes. Sur la période, la fourniture de Dysport<sup>®</sup> dans son indication esthétique à Galderma a contribué à la croissance. Les Pays-Bas, l'Ukraine, le Kazakhstan et la Turquie ont notamment affiché de solides performances. En 2013, les ventes dans la région ont représenté 26,9% des ventes consolidées du Groupe, contre 25,1% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré en **Amérique du Nord** s'est établi à 14,2 millions d'euros, en baisse de 18,0% d'une année sur l'autre, essentiellement affecté par la rupture de stock d'Increlex<sup>®</sup> intervenue mi-juin. Sur l'année 2013, le chiffre d'affaires s'est élevé à 64,2 millions d'euros, en recul de 8,7%. Retraitées de la rupture de stock d'Increlex<sup>®</sup>, les ventes ont affiché une croissance de 6,3% d'une année sur l'autre, tirées par la forte croissance en volume et la pénétration continue de Somatuline<sup>®</sup> en acromégalie, la progression à deux chiffres des ventes de Dysport<sup>®</sup> en thérapeutique et la fourniture continue de Dysport<sup>®</sup> dans son indication esthétique à Valeant. En 2013, les ventes en Amérique du Nord ont représenté 5,2% des ventes consolidées du Groupe, contre 6,0% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires généré dans le **Reste du Monde** a atteint 73,8 millions d'euros, en hausse de 4,2% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 333,9 millions d'euros, en hausse de 7,1%. Sur l'année, les ventes ont été pénalisées par une situation politique exceptionnelle dans certains pays du Moyen Orient où Ipsen, en l'absence de garantie de paiement, avait cessé son activité au second trimestre. En outre, les ventes 2013 ont été affectées par la performance de Décapeptyl<sup>®</sup> en Chine, où le produit a souffert de la perturbation de la promotion à l'hôpital par les enquêtes des autorités locales à l'encontre de certains laboratoires pharmaceutiques. La croissance des ventes a été tirée par les bonnes performances de la médecine générale en Chine (notamment Smecta<sup>®</sup> et Etiasa<sup>®</sup>) et en Algérie (notamment Smecta<sup>®</sup> et Forlax<sup>®</sup>), de Dysport<sup>®</sup> au Brésil, de Somatuline<sup>®</sup> en Australie et du partenariat avec Sanofi au Mexique. Sur la période, les ventes dans le Reste du Monde ont continué de progresser pour atteindre 27,3% des ventes consolidées du Groupe, contre 26,4% un an plus tôt.

## Ventes par domaines thérapeutiques et par produits

Le tableau suivant présente le chiffre d'affaires par domaines thérapeutiques et par produits pour le quatrième trimestre et les douze mois de 2013 et 2012 :

(en millions d'euros)	4 <sup>e</sup> Trimestre				12 Mois			
	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change	2013	2012	% Variation	% Variation hors effets de change
<b>Uro-oncologie</b>	<b>79,5</b>	<b>77,9</b>	<b>2,0%</b>	<b>3,3%</b>	<b>313,0</b>	<b>318,7</b>	<b>-1,8%</b>	<b>-1,2%</b>
dont Hexvix®	3,7	3,3	10,2%	10,2%	14,4	12,3	16,7%	16,7%
dont Décapeptyl®	75,8	74,5	1,7%	3,0%	298,6	306,4	-2,5%	-1,9%
<b>Endocrinologie</b>	<b>74,5</b>	<b>77,7</b>	<b>-4,0%</b>	<b>-1,8%</b>	<b>315,9</b>	<b>307,6</b>	<b>2,7%</b>	<b>4,3%</b>
dont Somatuline®	60,3	57,3	5,4%	8,0%	246,9	225,7	9,4%	11,1%
dont NutropinAq®	14,0	13,9	0,7%	1,6%	56,3	53,6	5,0%	5,7%
dont Increlex®	0,2	6,5	-96,8%	-96,7%	12,7	28,3	-55,1%	-53,9%
<b>Neurologie</b>	<b>55,9</b>	<b>54,7</b>	<b>2,1%</b>	<b>7,9%</b>	<b>242,2</b>	<b>236,2**</b>	<b>2,5%</b>	<b>7,0%</b>
dont Dysport®	55,9	54,7	2,1%	7,9%	242,2	236,1	2,6%	7,0%
<b>Médecine de Spécialité</b>	<b>209,9</b>	<b>210,3</b>	<b>-0,2%</b>	<b>2,6%</b>	<b>871,1</b>	<b>862,5</b>	<b>1,0%</b>	<b>3,0%</b>
<b>Gastro-entérologie</b>	<b>51,6</b>	<b>52,7</b>	<b>-2,1%</b>	<b>0,3%</b>	<b>219,9</b>	<b>199,9</b>	<b>10,0%</b>	<b>11,3%</b>
dont Smecta®	28,9	30,0	-3,6%	-1,1%	121,1	113,5	6,8%	8,1%
dont Forlax®	9,3	9,3	-0,7%	0,0%	38,7	38,7	0,0%	0,3%
<b>Troubles cognitifs</b>	<b>18,5</b>	<b>17,2</b>	<b>7,3%</b>	<b>11,2%</b>	<b>67,2</b>	<b>79,0</b>	<b>-15,0%</b>	<b>-13,3%</b>
dont Tanakan®	18,5	17,2	7,3%	11,2%	67,2	79,0	-15,0%	-13,3%
<b>Cardio-vasculaire</b>	<b>3,9</b>	<b>4,2</b>	<b>-8,4%</b>	<b>-8,2%</b>	<b>20,6</b>	<b>32,4</b>	<b>-36,5%</b>	<b>-36,4%</b>
dont Nisis® & Nisisco®	1,8	1,5	20,0%	20,0%	7,8	18,2	-57,2%	-57,2%
dont Ginkor®	1,6	2,3	-28,5%	-28,1%	11,7	11,9	-1,4%	-1,1%
<b>Autres médicaments</b>	<b>3,6</b>	<b>3,8</b>	<b>-5,6%</b>	<b>-5,6%</b>	<b>12,5</b>	<b>13,2</b>	<b>-5,0%</b>	<b>-5,0%</b>
dont Adavance®	2,6	2,9	-11,4%	-11,4%	10,4	11,5	-9,6%	-9,6%
<b>Médecine Générale</b>	<b>77,5</b>	<b>78,0</b>	<b>-0,5%</b>	<b>2,0%</b>	<b>320,2</b>	<b>324,6</b>	<b>-1,4%</b>	<b>-0,1%</b>
<b>Chiffre d'affaires total médicaments</b>	<b>287,4</b>	<b>288,2</b>	<b>-0,3%</b>	<b>2,4%</b>	<b>1 191,3</b>	<b>1 187,0</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,1%</b>
<b>Activités liées aux médicaments*</b>	<b>5,6</b>	<b>6,6</b>	<b>-15,2%</b>	<b>-14,3%</b>	<b>33,5</b>	<b>32,5</b>	<b>3,1%</b>	<b>4,2%</b>
<b>Chiffre d'affaires Groupe</b>	<b>293,0</b>	<b>294,9</b>	<b>-0,6%</b>	<b>2,0%</b>	<b>1 224,8</b>	<b>1 219,5</b>	<b>0,4%</b>	<b>2,2%</b>

\*Principes actifs et matières premières

\*\* La différence de 0,1 million d'euros avec les ventes de Dysport® est liée à un ultime paiement reçu sur Apokyn®, dont les droits de développement et de commercialisation en Amérique du Nord ont été cédés à Britannia Pharmaceuticals en novembre 2011

Au quatrième trimestre 2013, les ventes de **médecine de spécialité** ont atteint 209,9 millions d'euros, en hausse de 2,6% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 871,1 millions d'euros, en hausse de 3,0% d'une année sur l'autre ou en hausse de 1,0% à taux de change courant. Les ventes en Neurologie et en Endocrinologie ont respectivement augmenté de 7,0% et de 4,3%, tandis que les ventes en Uro-oncologie sont en retrait de 1,2% d'une année sur l'autre. En 2013, le poids relatif des produits de médecine de spécialité a continué de progresser pour atteindre 71,1% des ventes totales du Groupe, contre 70,7% un an plus tôt.

En **uro-oncologie**, les ventes de **Décapeptyl®** ont atteint 75,8 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en hausse de 3,0% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 298,6 millions d'euros, en baisse de 1,9%. Retraitées de la situation au Moyen Orient intervenue au second trimestre, les ventes ont décliné de 1,4% en 2013. Ce recul s'inscrit dans un environnement tendu en Europe, négativement affecté par un recours plus fréquent au co-paiement, un marché pharmaceutique en contraction en Europe du Sud et un ralentissement de la croissance dans les pays d'Europe de l'Est. En France, au-delà de la baisse du marché des LhRH, les ventes de Décapeptyl® ont été affectées par les conséquences du plan de sauvegarde de l'emploi en médecine générale. Enfin, les ventes ont été pénalisées par l'environnement concurrentiel tendu en Chine avec l'arrivée de nouveaux concurrents locaux ainsi que la perturbation de la promotion à l'hôpital par les enquêtes des autorités locales à l'encontre de certains laboratoires

pharmaceutiques. Au cours de l'année 2013, les ventes d'**Hexvix**<sup>®</sup> se sont élevées à 14,4 millions d'euros, principalement générées en Allemagne. Sur la période, les ventes en Uro-oncologie ont représenté 25,6% des ventes totales du groupe, contre 26,1% un an plus tôt.

En **endocrinologie**, les ventes se sont élevées à 74,5 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en recul de 1,8% d'une année sur l'autre. Sur l'année, les ventes se sont élevées à 315,9 millions d'euros, en hausse de 4,3%, pénalisées par la rupture de stock d'**Increlex**<sup>®</sup> intervenue mi-juin aux Etats-Unis et depuis le mois d'août en Europe. Retraitées des ventes d'**Increlex**<sup>®</sup>, le chiffre d'affaires a progressé de 10,1%. Les ventes en Endocrinologie ont représenté 25,8% des ventes totales du Groupe en 2013, contre 25,2% un an plus tôt.

**Somatuline**<sup>®</sup> – Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires a atteint 60,3 millions d'euros, en hausse de 8,0% d'une année sur l'autre. Sur l'année 2013, le chiffre d'affaires de Somatuline<sup>®</sup> a atteint 246,9 millions d'euros, en hausse de 11,1% d'une année sur l'autre, porté par une forte croissance aux Etats-Unis, où Somatuline<sup>®</sup> affiche autour de 50% de part de marché<sup>1</sup> en acromégalie, en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Espagne, en Pologne, au Mexique et en Australie.

**NutropinAq**<sup>®</sup> – Au quatrième trimestre 2013, les ventes ont atteint 14,0 millions d'euros, en hausse de 1,6% d'une année sur l'autre. Sur l'année 2013, les ventes de NutropinAq<sup>®</sup> ont atteint 56,3 millions d'euros, en hausse de 5,7%, portées par de bonnes performances en Allemagne, en France, aux Pays-Bas et au Kazakhstan.

**Increlex**<sup>®</sup> – Au quatrième trimestre 2013, les ventes se sont établies à 0,2 million d'euros, en baisse de 96,7% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes d'**Increlex**<sup>®</sup> se sont élevées à 12,7 millions d'euros, en baisse de 53,9% d'une année sur l'autre. Les ventes ont été affectées par la rupture de stock en cours depuis mi-juin aux Etats-Unis et depuis le mois d'août en Europe. Le 18 décembre 2013, Ipsen a annoncé que le Groupe se préparait au réapprovisionnement d'**Increlex**<sup>®</sup> dans l'Union Européenne.

En **neurologie**, les ventes de **Dysport**<sup>®</sup> ont atteint 55,9 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en hausse de 7,9% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 242,2 millions d'euros, en hausse de 7,0% d'une année sur l'autre, affectées par la situation au Moyen Orient intervenue au second trimestre 2013. Retraitées de cet élément, les ventes de Dysport<sup>®</sup> ont progressé de 7,6%, portées par une forte croissance des ventes en Russie et au Brésil ainsi que par la fourniture continue du produit dans son indication esthétique à Galderma et à Valeant. Les ventes en neurologie ont représenté 19,8% des ventes totales du Groupe en 2013, contre 19,4% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires des produits de **médecine générale** a atteint 77,5 millions d'euros, en hausse de 2,0% d'une année sur l'autre. En 2013, le chiffre d'affaires s'est élevé à 320,2 millions d'euros, en léger retrait de 0,1% d'une année sur l'autre. Les bonnes performances de la Chine, de la Russie et de l'Algérie notamment, ont compensé les impacts en France de l'arrivée d'un produit concurrent de Tanakan<sup>®</sup> en mars 2013 et de la mise en œuvre de la Règle du « Tiers-payant<sup>2</sup> » pendant l'été 2012. Les ventes de médecine générale ont représenté 26,1% des ventes consolidées du Groupe en 2013, contre 26,6% un an auparavant. Les ventes de médecine générale en France ont représenté 30,1% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 38,1% un an plus tôt.

En **gastro-entérologie**, les ventes se sont élevées à 51,6 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en hausse de 0,3% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes se sont élevées à 219,9 millions d'euros, en hausse de 11,3% d'une année sur l'autre.

**Smecta**<sup>®</sup> – Au quatrième trimestre 2013, les ventes ont atteint 28,9 millions d'euros, en baisse de 1,1% d'une année sur l'autre. Les ventes de Smecta<sup>®</sup> sur l'année ont atteint 121,1 millions d'euros, en hausse de 8,1% d'une année sur l'autre, portées notamment par de bonnes performances en Chine, en Russie et en Algérie. Les ventes de Smecta<sup>®</sup> ont représenté 9,9% des ventes totales du Groupe au cours de la période, contre 9,3% un an plus tôt.

**Forlax**<sup>®</sup> – Au quatrième trimestre 2013, les ventes ont atteint 9,3 millions d'euros, un niveau stable d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 38,7 millions d'euros, en légère hausse de 0,3%, et ce malgré le durcissement de la règle du « Tiers-payant<sup>2</sup> » en France en juillet 2012. Sur la période, la France a représenté 48,2% des ventes totales du produit, contre 57,1% un an plus tôt.

<sup>1</sup> Part de marché de Somatuline<sup>®</sup> dans les ventes d'analogues de la somatostatine en acromégalie aux Etats-Unis

<sup>2</sup> Avec la règle du « Tiers-Payant », le patient avance le paiement pour un médicament princeps et n'est remboursé que plus tard

Dans le domaine du **traitement des troubles cognitifs**, les ventes de **Tanakan**<sup>®</sup> au quatrième trimestre 2013 ont atteint 18,5 millions d'euros, en hausse de 11,2% d'une année sur l'autre. En 2013, les ventes ont atteint 67,2 millions d'euros, en baisse de 13,3%, pénalisées par le déremboursement du produit en France en mars 2012, en Roumanie en mai 2012 et en Espagne en septembre 2012. Les ventes ont aussi été affectées par le lancement d'un produit concurrent en France en mars 2013. Au cours de la période, 24,3% des ventes de Tanakan<sup>®</sup> ont été réalisées en France, contre 32,9% un an plus tôt.

Dans le domaine **cardio-vasculaire**, le chiffre d'affaires a atteint 3,9 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en baisse de 8,2% d'une année sur l'autre. En 2013, le chiffre d'affaires a atteint 20,6 millions d'euros, en baisse de 36,4% d'une année sur l'autre, principalement affecté par le déclin des ventes de **Nisis**<sup>®</sup> / **Nisisco**<sup>®</sup>, notamment lié au durcissement de la règle du « Tiers-payant<sup>1</sup> » en juillet 2012.

Les ventes des **autres médicaments de médecine générale** ont atteint 3,6 millions d'euros au quatrième trimestre 2013, en baisse de 5,6%. En 2013, les ventes ont atteint 12,5 millions d'euros, en baisse de 5,0% d'une année sur l'autre, principalement affectées par la baisse de 9,6% des ventes d'**Adroavance**<sup>®</sup>.

Au quatrième trimestre 2013, le chiffre d'affaires des **Activités liées aux médicaments (principes actifs et matières premières)** a atteint 5,6 millions d'euros, en baisse de 14,3%. En 2013, le chiffre d'affaires a atteint 33,5 millions d'euros, en hausse de 4,2% d'une année sur l'autre.