

Ipsen : chiffre d'affaires du 4^{ème} trimestre et de l'année 2014
Ipsen affiche une croissance solide de 5,7%¹ en 2014, tirée par la médecine de spécialité et dans la fourchette haute de ses objectifs

- **Ventes de médecine de spécialité en hausse de 9,9%¹ en 2014**
 - Somatuline® en hausse de 16,8%¹, en forte croissance aux Etats-Unis et en Europe
 - Dysport® en hausse de 8,6%¹, tiré par la bonne performance de la médecine esthétique
 - Décapeptyl® en hausse de 6,5%¹, renouant avec la croissance en Chine et au Moyen Orient
- **Ventes de médecine générale en croissance de 0,5%¹ en 2014, tirées par l'international**

Paris (France), le 3 février 2015 - Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a publié aujourd'hui son chiffre d'affaires pour le quatrième trimestre et l'année 2014.

Chiffre d'affaires consolidé IFRS (non audité)

(en millions d'euros)	4 ^e trimestre				12 Mois			
	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change
CHIFFRE D'AFFAIRES PAR ZONES GEOGRAPHIQUES								
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	128,2	121,5	5,5%	4,7%	509,1	497,3	2,4%	1,8%
Autres pays d'Europe	79,9	83,6	-4,4%	4,6%	324,1	329,4	-1,6%	3,6%
Amérique du Nord	21,2	14,2	49,4%	36,3%	79,2	64,2	23,2%	23,7%
Reste du Monde	77,8	73,8	5,4%	0,4%	362,5	333,9	8,6%	10,4%
Chiffre d'affaires Groupe	307,1	293,0	4,8%	5,2%	1274,8	1 224,8	4,1%	5,7%
CHIFFRE D'AFFAIRES PAR DOMAINES THERAPEUTIQUES								
Médecine de spécialité	228,8	209,9	9,0%	8,5%	947,1	871,1	8,7%	9,9%
Médecine générale	74,2	77,5	-4,3%	-1,5%	311,9	320,2	-2,6%	0,5%
Chiffre d'affaires total médicaments	303,0	287,4	5,4%	5,9%	1259,0	1 191,3	5,7%	7,4%
Activités liées aux médicaments*	4,1	5,6	-27,5%	-28,5%	15,9	33,5	-52,7%	-53,0%
Chiffre d'affaires Groupe	307,1	293,0	4,8%	5,2%	1274,8	1 224,8	4,1%	5,7%

*Principes actifs et matières premières. Les ventes des Activités liées aux médicaments sont pénalisées par le changement de méthode de consolidation de la société suisse Linnea. La quote-part d'Ipsen dans les ventes de principes actifs et matières premières faites par la société Linnea, partenaire sur lequel Ipsen et le Groupe Schwabe exercent un contrôle conjoint, sont désormais consolidées selon la méthode de la mise en équivalence

Commentant la performance des ventes de l'année 2014, **Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen**, a déclaré : « En 2014, les ventes de médecine de spécialité ont progressé de 9,9%¹ grâce à l'accélération de la croissance de Somatuline® sur l'ensemble des territoires, la solide croissance de Dysport® et le rebond de Décapeptyl® après une année 2013 difficile. En outre, la médecine générale s'est stabilisée grâce à notre implantation dans les pays émergents. » **Marc de Garidel** a ajouté : « L'année 2014 a été

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

marquée par des événements majeurs pour le groupe avec l'approbation de Somatuline® aux Etats-Unis dans le traitement de première ligne des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP), la négociation d'un partenariat exclusif avec Galderma pour le développement et la commercialisation de neurotoxines et la matérialisation de notre stratégie de business développement avec l'acquisition des droits européens de telotristat etiprate. L'année 2015 s'annonce tout aussi riche avec le lancement mondial de Somatuline® dans les TNE-GEP, le lancement potentiel de Dysport® en spasticité aux Etats-Unis et enfin les résultats de phase III de tasquinimod dans le cancer de la prostate. »

Revue du chiffre d'affaires du quatrième trimestre et de l'année 2014

Note : Sauf mention contraire, toutes les variations des ventes sont exprimées hors effets de change¹.

Les ventes de médicaments du Groupe ont progressé de 5,9% au quatrième trimestre 2014 et de 7,4% sur l'ensemble de l'année. **Les ventes consolidées du Groupe** ont progressé de 5,2% à 307,1 millions d'euros au quatrième trimestre 2014 et de 5,7% à 1 274,8 millions d'euros sur l'ensemble de l'année.

Les ventes de **médecine de spécialité** ont atteint 228,8 millions d'euros au quatrième trimestre, en hausse de 8,5%. Elles se sont élevées à 947,1 millions d'euros en 2014, en hausse de 9,9% d'une année sur l'autre. Les ventes en urologie-oncologie, endocrinologie et neurologie ont respectivement augmenté de 6,7%, 14,0% et 8,8%. En 2014, le poids relatif des produits de médecine de spécialité a continué de progresser pour atteindre 74,3% des ventes totales du Groupe, contre 71,1% un an plus tôt.

Les ventes de **Décapeptyl®** ont atteint 73,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 4,2% d'une année sur l'autre, et 316,6 millions d'euros sur l'ensemble de l'année 2014, en hausse de 6,5%. La croissance des ventes en 2014 a bénéficié d'une base de comparaison favorable du fait de la faible performance du produit sur les neuf premiers mois de 2013 en Chine et au Moyen Orient, où Ipsen avait réduit la fourniture de ses produits du fait de l'absence de garanties de paiement, mais a été pénalisée au quatrième trimestre 2014 par la forte reprise des ventes dans ces régions au quatrième trimestre 2013. En 2014, la performance de Décapeptyl® s'inscrit néanmoins dans un marché pharmaceutique en contraction en Europe, notamment affectée par un recours plus fréquent au co-paiement en Europe du Sud et une baisse de l'activité dans les pays d'Europe de l'Est. A ce titre, la performance en France a souffert d'une baisse des volumes et d'une réduction de prix du médicament de 4,0% au 1^{er} avril 2014.

Les ventes de **Somatuline®** ont atteint 73,9 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 20,6% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires de Somatuline® a progressé de 16,8% à 287,5 millions d'euros, porté par la forte croissance en volume et en valeur aux Etats-Unis, la croissance soutenue en volume en Allemagne accompagnée d'une diminution des rabais obligatoires (de 16% à 7%) sur les ventes de médicaments de prescription, et une forte dynamique en volume au Royaume-Uni. Somatuline® a enregistré de bonnes performances en Espagne, en France, aux Pays-Bas, au Danemark et en Belgique, mais a été pénalisé par une baisse de prix en Colombie.

Les ventes de **Dysport®** ont atteint 59,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 7,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes de Dysport® se sont élevées à 254,5 millions d'euros, en hausse de 8,6%, portées par la fourniture du produit dans son indication esthétique à Galderma et par la solide performance en volume des segments thérapeutique et esthétique au Brésil. La croissance du produit a été affectée par le renforcement de l'intensité concurrentielle en Corée du Sud et au Royaume-Uni, tout en bénéficiant de la diminution des rabais obligatoires en Allemagne.

Les ventes de **médecine générale** ont atteint 74,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 1,5% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est élevé à 311,9 millions d'euros, en progression de 0,5%. En France, les ventes de produits de médecine générale ont décliné de 9,9%, pénalisées par les deux baisses de prix consécutives de 7,5% sur Smecta® et par l'arrivée d'un produit concurrent de Tanakan® en mars 2013. A l'international, les ventes ont progressé de 5,2%, tirées par de solides performances en Chine, en Algérie et en Russie, compensant le déclin en France. Les ventes de

¹ Cf. annexes

médecine générale en France ont représenté 27,8% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 30,1% un an plus tôt.

Les ventes de **Smecta**[®] ont atteint 26,8 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 7,3% d'une année sur l'autre, principalement affectées par l'arrêt des ventes directes en Algérie, remplacées dorénavant par la vente du principe actif à un producteur local, enregistrées dans les Activités liées aux médicaments. Retraitées de cet effet, les ventes ont progressé de 1,8% sur le trimestre. En 2014, les ventes se sont élevées à 121,4 millions d'euros, en hausse de 2,7%, tirées par la croissance soutenue en Russie, en Algérie et en Chine, mais pénalisées en France par deux baisses de prix de 7,5% intervenues en janvier et juillet 2014 et par une épidémie de gastroentérite plus faible que l'an passé.

Les ventes de **Tanakan**[®] ont atteint 15,0 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 9,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 62,6 millions d'euros, en recul de 0,6%, soutenues par la bonne performance du produit en Russie. La croissance du produit a été pénalisée par le lancement d'un deuxième produit « me-too » en France en 2013 et par le changement de modèle commercial en Espagne, où le produit est désormais distribué par un partenaire.

Les ventes de **Forlax**[®] ont atteint 10,1 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 9,1% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 38,5 millions d'euros, stables d'une année sur l'autre, affectées par le durcissement de la règle du « Tiers-Payant¹ » en France mais également par une baisse des ventes à nos partenaires assurant la commercialisation de versions génériques du produit.

¹ 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 2014 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 urologie-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 2013, les dépenses de R&D ont atteint près de 260 millions d'euros, soit plus de 21% du chiffre d'affaires. Par ailleurs, Ipsen bénéficie également d'une présence significative en médecine générale. Le Groupe rassemble près de 4 600 collaborateurs dans le monde. Les actions Ipsen sont négociées sur le compartiment A d'Euronext Paris (mnémorique : 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.

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 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.

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

Brigitte Le Guennec

Responsable Relations Publiques et Médias

Tel.: +33 (0)1 58 33 51 17

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

E-mail : brigitte.le.guennec@ipsen.com

Communauté financière

Stéphane Durant des Aulnois

Directeur 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

Thomas Peny-Coblentz, CFA

Directeur Adjoint 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

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 2013 aux taux de 2014.

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 2013 du Groupe, disponible sur son site web (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[®] ou Smecta[®] 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[®], a fait face à des problèmes de fabrication sur Increlex[®]. L'interruption de l'approvisionnement d'Increlex[®] est intervenue mi-juin 2013 aux Etats-Unis et au 3ème trimestre 2013 en Europe et dans le reste du monde. Les consultations avec les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE ont permis un réapprovisionnement dès le début de l'année 2014. Aux Etats-Unis, Ipsen a libéré un lot du principe actif nécessaire à la fabrication d'Increlex[®] le 2 juin 2014 puis un second en septembre 2014. Ipsen anticipe que des lots supplémentaires seront libérés dans les mois à venir, la société travaillant en étroite collaboration avec la FDA afin de pouvoir proposer dès que possible des lots supplémentaires d'Increlex[®].
- 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.
- 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

Au cours de 2014, 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 a pris ses fonctions le 1^{er} avril 2014 et rapporte 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 (« Somatuline[®] ») 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 dollars¹. 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[®] dans l'indication des TNE au premier semestre 2014. Le coût annuel incrémental maximal associé au lancement de Somatuline[®] dans les TNE aux Etats-Unis est estimé entre 30 millions d'euros et 40 millions d'euros. En conséquence, le point mort² 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[®] évaluant Somatuline[®] 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[®] (poster 268) montrent que le traitement par Somatuline[®] 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). Les taux de succès thérapeutique total ou partiel ont été significativement plus importants avec Somatuline[®] 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[®] 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.
- **Le 5 février 2014** – Ipsen a annoncé les résultats de l'étude clinique internationale de phase III de Dysport[®] Next Generation (DNG) dans la dystonie cervicale et de l'étude clinique européenne de phase II de DNG dans le traitement des rides de la glabelle. Fort de ces résultats, Ipsen annonce son intention de déposer une demande d'AMM³ pour la première toxine liquide de type A prête à l'emploi en Europe et dans le reste du monde⁴. L'étude clinique de phase III dans la dystonie cervicale a

¹ Estimations Ipsen du marché des TNE aux Etats-Unis en 2013

² Contribution commerciale excluant les ventes d'Increlex[®] (mecasermin [rDNA origin]) en injection et les revenus du partenariat en médecine esthétique avec Galderma

³ Autorisation de mise sur le marché

⁴ Amérique Latine, Moyen Orient, Asie (hors Chine et Japon)

démontré que DNG, à la dose unique de 500 unités, était cliniquement et statistiquement supérieur au placebo en semaine 4 (réduction moyenne ajustée de 12,5 pour DNG versus 3,9 pour le placebo, telle que mesurée avec l'échelle totale de « Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale » (TWSTRS). Comparé à Dysport[®], DNG n'a pas démontré une non-infériorité statistique en efficacité en semaine 4 (réduction moyenne ajustée de 12,5 pour DNG versus 14,0 pour Dysport[®], telle que mesurée avec l'échelle totale de TWSTRS). D'un point de vue clinique, cette différence d'efficacité n'est probablement pas pertinente. A dose répétée, DNG a montré une efficacité comparable à l'efficacité de Dysport[®] qui avait été observée dans les précédentes études de Phase III¹. L'étude clinique de phase II dans les rides de la glabre a démontré que DNG était cliniquement et statistiquement supérieur au placebo et comparable à Dysport[®] à la dose unique de 50 unités. Dans l'ensemble des études, DNG a démontré des profils de tolérance en ligne avec le profil de tolérance connu de Dysport[®]. L'analyse de la stabilité de DNG est en cours. Les tendances des données de stabilité sont positives, rendant Ipsen confiant dans l'obtention d'un produit commercialement viable. Les analyses de stabilité se poursuivent afin d'établir la durée de vie maximale sur l'ensemble de la gamme. Sur la base de ces résultats et de l'opinion de l'investigateur principal de l'étude de phase III, Ipsen envisage d'entamer une consultation avec les agences réglementaires pour définir la stratégie en vue du dépôt d'une demande d'AMM² pour la première toxine liquide de type A prête à l'emploi en Europe et dans le reste du monde³.

- **Le 7 février 2014** – Ipsen a annoncé que les critères principaux de l'étude clinique de phase III évaluant l'administration par voie sous-cutanée de Décapeptyl[®] (pamoate de triptoréline) 11,25 mg chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ou localement avancé avaient été atteints. Les résultats complets de l'étude seront présentés en 2014 lors d'un congrès médical. Sur la base de ces résultats, Ipsen envisage de demander l'ajout de la voie sous-cutanée à la voie intramusculaire dans le libellé de l'autorisation de mise sur le marché du pamoate de triptoréline 11,25 mg.
- **Le 18 mars 2014** – Ipsen a annoncé les résultats positifs de l'étude clinique de phase IIa avec Dysport[®] dans le traitement de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) chez des patients dont l'incontinence urinaire est mal contrôlée par les traitements anticholinergiques. Les résultats montrent que le traitement par Dysport[®] est associé à une réduction moyenne, par rapport à l'évaluation initiale, des épisodes d'incontinence urinaire supérieure à 75%, 12 semaines après l'injection, quel que soit le mode d'administration. Ces résultats ont été obtenus avec une dose unique de Dysport[®] 750 unités injectée dans 15 ou 30 sites dans le muscle détrusor. L'efficacité a été confirmée par l'amélioration des paramètres urodynamiques et de la qualité de vie des patients. Le profil de tolérance observé dans l'étude est en ligne avec celui attendu dans cette indication.
- **Le 20 mars 2014** – Ipsen a annoncé que son actionnaire majoritaire, Mayroy, avait placé auprès d'investisseurs institutionnels 5 888 290 actions représentant environ 7% du capital du Groupe, à un prix de 29,50 euros par action. Dans le cadre de cette opération, Ipsen a procédé au rachat de 842 542 de ses propres actions (soit 1% de son capital) afin de les annuler. Ipsen a été informé que le produit de cette vente sera utilisé pour financer en partie le rachat par Mayroy de la totalité de la participation détenue dans son capital par son actionnaire minoritaire, Opera Finance Europe, une société luxembourgeoise contrôlée par Madame Véronique Beaufour. Opera Finance Europe et ses actionnaires ne siègent pas au Conseil d'Administration d'Ipsen et n'ont pas de part active dans la gestion du Groupe. Le rachat du solde de la participation d'Opera Finance Europe sera financé par l'attribution par Mayroy d'actions Ipsen représentant environ 4% du capital d'Ipsen. Ces actions seront bloquées sur un compte séquestre pendant une durée de 12 mois suivant la réalisation de l'opération. Cette opération porte le flottant d'Ipsen d'environ 30% à 40%⁴. La participation de Mayroy s'établit désormais à environ 57,6% du capital et 73,3% des droits de vote d'Ipsen. La participation indirecte de Beech Tree (l'actionnaire de contrôle de Mayroy) dans Ipsen est légèrement reluée. Ipsen a par ailleurs été informé que le pacte d'actionnaires conclu entre Beech Tree, ses filiales et la famille Schwabe aux fins de la stabilité de l'actionnariat de contrôle de Mayroy, initialement conclu pour une période expirant le 31 décembre 2008, a été renouvelé jusqu'au 30 juin 2015.

¹ Truong D. et al. *Mov. Disord.*, 2005; 20 (7) 783-791; Truong et al., *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 Jun;16(5):316-23

² Autorisation de mise sur le marché

³ Amérique Latine, Moyen Orient, Asie (hors Chine et Japon)

⁴ Calcul prenant en compte le placement visé ci-dessus, l'annulation des actions rachetées par Ipsen dans le cadre de cette transaction, et l'annulation des 800 000 actions rachetées dans le cadre du programme annoncé le 6 novembre 2013

- Le **9 avril 2014** – Ipsen a confirmé être éligible au dispositif du PEA-PME, en accord avec le décret français n° 2014-283 du 4 mars 2014. Le Groupe respecte les seuils fixés par le législateur pour l'éligibilité des entreprises au PEA-PME, à savoir un effectif total de moins de 5 000 salariés et un chiffre d'affaires annuel inférieur à 1 500 millions d'euros ou un total de bilan inférieur à 2 000 millions d'euros. Par conséquent, les actions de la société peuvent être intégrées au sein des comptes PEA-PME, qui bénéficient des mêmes avantages fiscaux que le plan d'épargne en actions (PEA) traditionnel. Ipsen a été sélectionné par Euronext pour faire partie de l'indice CAC® PME.
- Le **12 avril 2014** – Ipsen a annoncé que des premiers résultats dans l'étude clinique de phase III de Dysport® dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte ont été présentés le samedi 12 avril à la 8^{ème} Conférence Mondiale de Neuroréhabilitation à Istanbul (Turquie). Quatre semaines après l'injection de Dysport®, l'étude clinique de phase III a démontré que :
 - Les patients traités avec Dysport® ont présenté une proportion plus élevée, de manière statistiquement significative ($p < 0,0001$), de répondants à l'amélioration du tonus musculaire comparativement au placebo, (i.e. présentant ≥ 1 point d'amélioration sur l'échelle modifiée d'Ashworth (MAS). En semaine 4, les patients traités avec Dysport® à des doses de 500 unités et de 1000 unités ont montré des taux de réponse de respectivement 73,8% et 78,5%, comparativement à 22,8% dans le bras placebo ;
 - Les patients traités avec Dysport® ont présenté un bénéfice clinique plus élevé, de manière statistiquement significative ($p < 0,0001$), comparativement au placebo, tel que mesuré grâce à l'évaluation globale du médecin (Physician Global Assessment (PGA). En semaine 4, l'évaluation moyenne globale du médecin chez les patients traités avec Dysport® à des doses de 500 unités ou de 1000 unités était de respectivement 1,4 et 1,8, comparativement à 0,6 dans le bras placebo.
 - En outre, les patients traités avec Dysport® ont montré une proportion plus importante de répondants à l'amélioration de la fonction subjective par rapport à la valeur de référence comparativement au placebo (présentant une baisse de ≥ 1 point sur l'échelle d'évaluation d'invalidité). En semaine 4, l'échantillon de patients traité avec Dysport® 1000 unités a démontré un taux de réponse statistiquement significatif de 62%. L'échantillon de patients traité avec Dysport® 500 unités a démontré un taux de réponse cliniquement pertinent de 50%. Le bras placebo a démontré un taux de réponse de 39%.
- Le **13 mai 2014** – Ipsen a annoncé qu'Increlex® serait de nouveau disponible aux Etats-Unis à partir du 2 juin 2014. En collaboration avec les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA), Ipsen a libéré un lot du principe actif nécessaire à la fabrication d'Increlex®. Ipsen anticipe que des lots supplémentaires seront libérés dans les mois à venir, la société travaillant en étroite collaboration avec la FDA afin de pouvoir proposer dès que possible des lots supplémentaires d'Increlex®.
- Le **1^{er} juillet 2014** – Ipsen a annoncé le dépôt d'une demande d'indication supplémentaire (*supplemental New Drug Application, sNDA*) auprès des autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration, FDA*) pour Somatuline® Depot® 120 mg en injection dans le traitement des TNE-GEP (tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques). Dans l'Union européenne, Ipsen a soumis des variations d'autorisations de mise sur le marché pour Somatuline® Autogel® 120mg en injection auprès des autorités réglementaires compétentes dans 25 pays membres de l'Union européenne. Après les Etats-Unis et l'Europe, Ipsen envisage de déployer un programme d'enregistrement mondial.
- Le **11 juillet 2014** – Ipsen et Galderma, l'un des premiers laboratoires de dermatologie au plan mondial, ont annoncé qu'ils avaient considérablement renforcé la portée de leur partenariat dans les neurotoxines. Selon les termes de l'accord, les droits de distribution de Dysport® aux Etats-Unis et au Canada, jusqu'alors détenus par Valeant, sont inclus dans le partenariat conclu entre Ipsen et Galderma pour la distribution de Dysport® / Azzalure® dans ses indications esthétiques et dermatologiques. Ce partenariat couvre désormais les Etats-Unis, le Canada, le Brésil et l'Europe¹ pour une période allant jusqu'en 2036. Dans le cadre de la renégociation de cet accord, Galderma versera 25 millions d'euros à Ipsen et bénéficiera de marges améliorées dans ces territoires. Ipsen sera responsable de la fabrication et fournira le produit fini à Galderma, et recevra en sus des redevances de la part de Galderma. Par ailleurs, les sociétés étendent leur collaboration en R&D, à travers laquelle

¹ Hors Russie

chacune profitera de la recherche de l'autre dans ses aires exclusives de focalisation. A ce titre, Ipsen acquiert le contrôle de la propriété intellectuelle de la toxine liquide de Galderma aux Etats-Unis, au Canada, au Brésil et en Europe¹ contre un paiement de 10 millions d'euros. Galderma conserve les droits de commercialisation de cette toxine.

- **Le 17 juillet 2014** – Ipsen a annoncé la publication dans le New England Journal of Medicine des résultats d'un essai clinique montrant que Somatuline[®] Autogel[®] / Somatuline[®] Depot[®] (lanréotide) en injection de 120 mg (dénommé ci-après Somatuline[®]) permet d'obtenir une prolongation statistiquement significative de la survie sans progression par rapport au placebo chez des patients atteints de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) métastatiques. CLARINET[®], étude de phase III exploratoire, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant les effets anti-prolifératifs de Somatuline[®], a été conduite dans 48 centres à travers 14 pays. L'article intitulé "Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors" peut être consulté en ligne sur NEJM.org et dans l'édition du 17 juillet 2014 (N. Engl. J. Med. 2014 ; 371 : 224-233). Les données relatives aux 204 patients présentant une TNE-GEP étudiés sur une période de 96 semaines ont montré que chez les patients traités par le placebo la survie sans progression (PFS) médiane était de 18,0 mois et que 33,0% n'avaient pas progressé ou n'étaient pas décédés, tandis que la PFS médiane des patients traités par Somatuline[®] n'avait pas été atteinte et que 65,1% des patients n'avaient pas progressé ou n'étaient pas décédés à 96 semaines (test du log-rank stratifié ; p<0,001). Ainsi, le risque de progression de la maladie ou de décès a diminué de 53 % avec un hazard ratio de 0,47 (IC 95 % : 0,30–0,73). Les effets anti-prolifératifs, statistiquement et cliniquement significatifs, de Somatuline[®] ont été observés dans une large population de patients atteints de TNE-GEP de grade G1 ou G2 (classification de l'Organisation mondiale de la santé), indépendamment de l'envahissement hépatique (≤ 25 % ou > 25 %). Aucune différence pour les mesures de qualité de vie n'a été observée entre les groupes Somatuline[®] et placebo. Les données de tolérance obtenues dans le cadre de cette étude sont conformes au profil de tolérance connu de Somatuline[®].
- **Le 26 août 2014** – la filiale Nord-Américaine d'Ipsen a annoncé qu'un nouveau lot d'Increlex[®] serait disponible à partir de septembre 2014. En collaboration avec les autorités réglementaires américaines (U.S. Food and Drug Administration), Ipsen a libéré un deuxième lot d'Increlex[®] en 2014. Le premier lot a été disponible en juin 2014.
- **Le 1^{er} septembre 2014** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (*Food and Drug Administration, FDA*) avaient accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) supplémentaire (*supplemental New Drug Application, sNDA*) pour Somatuline[®] Depot[®] 120 mg en injection dans le traitement des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) et lui ont accordé une revue prioritaire. La FDA accorde le statut de revue prioritaire aux candidats médicaments qui ont le potentiel d'offrir une amélioration significative par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. La décision est attendue pour le début du 1^{er} trimestre 2015. Dans l'Union Européenne, le dépôt des variations des autorisations de mise sur le marché nationales pour Somatuline[®] Autogel[®] 120mg en injection a été accepté par les autorités réglementaires compétentes dans 25 pays. Les premières décisions sont attendues pour le 2^{ème} trimestre 2015. Les soumissions et demandes de variations réglementaires s'appuient sur les résultats de l'étude de Phase III CLARINET[®] démontrant l'effet antitumoral de Somatuline[®] dans le traitement de patients atteints de TNE-GEP, qui ont été récemment publiés dans l'édition du 17 juillet du New England Journal of Medicine.
- **Le 27 septembre 2014** – Ipsen a annoncé la présentation au congrès de l'ESMO 2014 (26-30 septembre 2014 à Madrid) des résultats préliminaires de l'essai clinique de Phase II de preuve de concept de tasquinimod en monothérapie, évaluant la molécule dans quatre types de tumeurs avancées. L'objectif principal de l'étude était de déterminer l'activité clinique de tasquinimod dans les carcinomes avancés hépatocellulaires (CHC), ovariens (CO), rénaux (CCR) et gastriques (CG), chez les patients qui avaient progressé sous traitements anti-tumoraux standards. Le critère d'évaluation principal était le taux de survie sans progression à un moment prédéfini pour chaque cohorte. Les objectifs secondaires incluaient la survie sans progression, le taux de réponse, la survie globale, la tolérance, la pharmacocinétique et les biomarqueurs. Les données ne soutiennent pas le développement de tasquinimod en monothérapie chez des patients lourdement prétraités atteints de CO, CCR et de CG avancés. Les analyses pharmacocinétiques et de biomarqueurs sont en cours. Les résultats préliminaires de l'analyse de futilité ont détecté une activité clinique suffisante pour poursuivre le recrutement de la cohorte CHC, dont les résultats sont attendus en 2015. Le profil de tolérance était conforme à celui observé avec tasquinimod au cours des études précédentes.

- Le **2 octobre 2014** – Ipsen a annoncé que Susheel Surpal quitterait ses fonctions de Vice-Président Exécutif en charge des finances au sein du Groupe Ipsen à compter du 31 octobre 2014 afin de donner une nouvelle direction à sa carrière.
- Le **10 octobre 2014** – Ipsen a annoncé la nomination d'Aymeric Le Chatelier en qualité de Vice-Président Exécutif en charge des Finances à compter du 3 novembre 2014. Aymeric Le Chatelier rapportera directement à Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen, et à Christel Bories, Directeur Général Délégué d'Ipsen, et siègera au Comité du Président et au Comité Exécutif d'Ipsen.
- Le **10 octobre 2014** – Ipsen a annoncé des résultats positifs dans l'étude clinique de phase III évaluant l'administration de pamoate de triptoréline 11,25 mg (Décapeptyl® 3 mois) par voie sous-cutanée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique au cours de la 14^{ème} réunion d'Europe centrale de l'Association européenne d'urologie (European Association of Urology, EAU) qui se tenait à Cracovie, Pologne (10-12 octobre 2014). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance de la formulation pamoate de triptoréline 11,25 mg à libération prolongée (Décapeptyl® 3 mois) administrée par voie sous-cutanée chez des patients souffrant d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Cet objectif a été atteint avec une castration médicale obtenue chez 97,6% [95% CI: 93,2-99,5] des hommes à la semaine 4 et une castration médicale maintenue chez 96,6% de ces hommes [95% CI: 91,6-99,1] à la semaine 26.
- Le **22 octobre 2014** – Ipsen et Lexicon Pharmaceuticals, Inc. ont annoncé la conclusion d'un accord exclusif de licence par lequel Ipsen commercialisera hors Amérique du Nord et Japon telotristat etiprate, principalement dans le traitement du syndrome carcinoïde. Lexicon conserve les droits exclusifs de commercialisation de telotristat etiprate aux États Unis, au Canada et au Japon. Lexicon va continuer de superviser le programme de développement clinique global de phase 3 de telotristat etiprate dans le traitement du syndrome carcinoïde, pour lequel les données sont attendues en 2015. L'étude pivotale de phase 3 compare telotristat etiprate au placebo, en addition du traitement de référence par un analogue de la somatostatine (SSA), chez les patients dont le syndrome carcinoïde n'est pas contrôlé de façon adéquate par lanréotide ou octréotide. L'étude clinique de phase 3 prévoit l'inclusion de patients dans approximativement 70 centres dans le monde. Lexicon conserve la responsabilité de l'enregistrement potentiel de telotristat etiprate aux États-Unis, au Canada et au Japon ; Lexicon et Ipsen collaboreront pour obtenir les approbations réglementaires en Europe et dans les autres territoires pris sous licence par Ipsen. Dans ces territoires, Ipsen assumera le rôle de chef de file. Selon les termes financiers de l'accord, Lexicon pourra recevoir jusqu'à 145 millions de dollars, comprenant un paiement initial de 23 millions de dollars et des paiements additionnels conditionnés par la réalisation d'étapes cliniques, réglementaires et commerciales. En outre, Lexicon est éligible au versement de redevances sur les ventes nettes de telotristat etiprate dans les territoires pris en licence
- Le **6 novembre 2014** – Otonomy Inc., une entreprise biopharmaceutique, ayant des activités au stade clinique, qui se consacre au développement et à la commercialisation de thérapies innovantes pour les maladies et troubles de l'oreille interne et moyenne, et Ipsen, groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale, ont annoncé la conclusion d'un accord de licence exclusive autorisant Otonomy à utiliser les données d'Ipsen sur la gacyclidine pour le développement et l'enregistrement d'OTO-311. OTO-311 est la formulation à exposition prolongée de gacyclidine, un antagoniste du récepteur N-Méthyl-DAspartate (NMDA), en cours de développement pour le traitement de l'acouphène.
- Le **18 novembre 2014** – Ipsen et le Salk Institute for Biological Studies (Salk Institute) ont annoncé le renouvellement de leur collaboration en sciences médicales pour trois années supplémentaires. Ipsen et le Salk Institute ont pour objectif commun d'acquérir des connaissances essentielles pour la compréhension de maladies humaines, afin de développer de nouvelles options thérapeutiques destinées au traitement de patients atteints de maladies graves.
- Le **20 novembre 2014** – Ipsen et le CNRS ont annoncé la création du laboratoire commun Archi-Pex (Architectures peptidiques et formulations) en association avec le CEA et l'université de Rennes 1, fruit d'un partenariat public / privé noué en 1999. La création du laboratoire commun Archi-Pex, soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche, a pour ambition d'offrir une approche pluridisciplinaire associant des équipes de recherche académique de physique et de biologie et le centre de développement pharmaceutique d'Ipsen à Dreux. L'objectif est d'innover dans le domaine de la formulation de peptides hormonaux et de réduire le temps de développement. La compréhension de l'efficacité pharmaceutique établie à partir de connaissances fondamentales est la clé du projet Archi-Pex.
- Le **28 novembre 2014** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) ont accepté pour revue le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le

marché (*supplemental Biologics License Application, sBLA*) pour Dysport® (abobotulinumtoxinA) dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs chez l'adulte. Le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché s'appuie sur une étude clinique de Phase III comprenant près de 250 patients adultes atteints de spasticité des membres supérieurs. Cet essai international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, et contrôlé contre placebo, a comparé l'efficacité de Dysport® chez des patients hémiparétiques à la suite d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme crânien. Les données ont montré que, comparativement au placebo, les patients traités avec Dysport® présentaient une amélioration statistiquement significative ($p < 0.0001$) du tonus musculaire et un bénéfice clinique plus important. Le profil de tolérance observé dans cette étude est comparable à celui habituellement observé avec Dysport®.

- **Le 12 décembre 2014** – Ipsen a annoncé que l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) a présenté les résultats de l'étude clinique randomisée de phase III SOFT au San Antonio Breast Cancer Symposium 2014. L'étude SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) a évalué la pertinence d'une inhibition de la fonction ovarienne dans la diminution de la récurrence du cancer du sein chez des jeunes femmes traitées par tamoxifène, et le rôle de l'inhibiteur de l'aromatase exemestane en association avec un inhibiteur de la fonction ovarienne dans cette population. L'inhibition de la sécrétion hormonale ovarienne a été obtenue grâce à des injections mensuelles de triptoréline (principe actif de Décapeptyl®) pendant 5 ans pour 81% des patients. En comparaison à un traitement par tamoxifène seul, un traitement combinant tamoxifène et un inhibiteur de la fonction ovarienne réduit le risque relatif de récurrence d'un cancer du sein invasif de 22% chez les femmes n'étant pas encore ménopausées et ayant eu recours à la chimiothérapie.
- **Le 16 décembre 2014** – Ipsen a annoncé que François Garnier était nommé Vice-Président Exécutif en charge des Affaires Juridiques du Groupe Ipsen, à compter du 5 Janvier 2015. Il est à ce titre membre du Comité du Président et du Comité Exécutif.
- **Le 16 décembre 2014** – Ipsen a annoncé que les autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration, FDA) avaient approuvé Somatuline® Depot® (lanréotide) Injection 120 mg pour le traitement des patients adultes avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP), à un stade localement avancé ou métastatique, non résecables, bien ou modérément différenciées. L'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® s'appuie sur la démonstration d'une amélioration de la survie sans progression (SSP) obtenue dans l'étude CLARINET®, multicentrique, internationale, randomisée (1:1), en double aveugle contre placebo, chez 204 patients avec des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, non fonctionnelles, à un stade localement avancé ou métastatique, non résecables, bien ou modérément différenciées. Les patients ont été randomisés pour recevoir par voie sous-cutanée tous les 28 jours Somatuline® (lanréotide) 120 mg ou un placebo. Le critère d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP), déterminée par une évaluation radiologique centralisée et indépendante. L'étude a démontré une prolongation significative de la SSP dans le groupe Somatuline® (hazard ratio : 0,47 (IC 95 % : 0,30–0,73 ; $p < 0,001$; test du log-rank stratifié). La médiane de la SSP dans le groupe Somatuline® (lanréotide) n'a pas été atteinte au moment de l'analyse finale, ce qui signifie qu'elle était supérieure à 22 mois. La médiane de la SSP dans le groupe placebo était de 16,6 mois. Les données de tolérance ont été évaluées chez 101 patients qui ont reçu au moins une dose de Somatuline® (lanréotide). Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) chez les patients traités par Somatuline® (lanréotide) ont été les suivants : douleurs abdominales, douleurs musculo-squelettiques, vomissements, maux de tête, réactions au site d'injection, hyperglycémie, hypertension, et lithiase biliaire. L'évènement indésirable sévère le plus fréquemment observé avec Somatuline® (lanréotide) dans cette étude était les vomissements (4%).

Après le **31 décembre 2014**, les faits marquants incluent :

- **Le 26 janvier 2015** – Ipsen a annoncé des résultats préliminaires dans les deux études de phase III en double-aveugle de Dysport® (abobotulinumtoxinA) dans le traitement de la spasticité des membres inférieurs chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale et chez l'adulte ayant subi un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien. Dans l'étude de phase III impliquant des enfants hémiparétiques ou diparétiques souffrant de paralysie cérébrale, le traitement avec Dysport® a montré une amélioration statistiquement significative du tonus musculaire comparativement au placebo, mesurée grâce à l'échelle modifiée d'Ashworth (Modified Ashworth Scale, MAS ; critère principal d'évaluation), ainsi qu'un bénéfice global statistiquement significatif comparativement au placebo, mesuré grâce à l'évaluation globale du médecin (Physician Global Assessment, PGA ; critère clé d'évaluation secondaire). Dans l'étude de phase III impliquant des adultes hémiparétiques à la suite d'un accident vasculaire cérébral ou d'un traumatisme crânien, le traitement avec Dysport® à la dose de 1500U a montré une amélioration statistiquement significative du tonus musculaire comparativement au

placebo, mesurée grâce à l'échelle modifiée d'Ashworth (Modified Ashworth Scale, MAS ; critère principal d'évaluation). Un bénéfice global, tel qu'évalué par le médecin (Physician Global Assessment, PGA ; critère clé d'évaluation secondaire), a été observé contre placebo, bien qu'il n'ait pas atteint une significativité statistique selon l'analyse statistique prévue au protocole. D'autres critères d'évaluation de la spasticité sont en cours d'évaluation. Le profil de tolérance observé dans cette étude est comparable à celui habituellement observé avec Dysport® dans ces indications. Les résultats détaillés de ces études en double-aveugle seront présentés au cours des prochains mois à l'occasion de congrès internationaux majeurs. Ipsen partagera ces résultats avec les principales agences réglementaires cette année.

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 profitabilité du Groupe en 2014. En outre, certaines mesures instaurées en 2013 ont continué d'affecter les comptes du Groupe, par comparaison d'une année sur l'autre.

Mesures ayant affecté 2014

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

- En France, le prix de Smecta[®] a baissé de 7,5% au 1^{er} juillet 2014, après une première baisse de la même ampleur au 1^{er} janvier 2014. En outre, les autorités de santé ont imposé une baisse de prix de 4,0% sur Décapeptyl[®] à compter du 1^{er} avril 2014 ;
- En Grande Bretagne, Décapeptyl[®] est vendu à 100,0% du prix NHS (*National Health Service*) depuis mars 2014.

Dans les Autres Pays Européens :

- En Belgique, Dysport[®] connaîtra une baisse de prix de 2,4% à partir de janvier 2015 car cela fait plus de 15 ans que le produit est remboursé sur ce marché. Au Luxembourg, Dysport[®] sera affecté par une baisse identique car le pays référence le prix belge ;
- En République Tchèque, le Ministère de la Santé a décidé d'une augmentation des prix à compter d'octobre 2014 pour compenser la dévaluation de la couronne tchèque. Ipsen a donc bénéficié d'une hausse de prix d'environ 7,0% sur l'ensemble de ses produits ;
- Au Danemark, en mai 2014, l'agence de santé danoise (*The Danish Health and Medicines Authority, DHMA*) a accordé une hausse de prix de 50% sur Increlex[®] sur la base du prix d'achat pharmacien ;
- En Estonie, le Ministère de la Santé a décidé d'une baisse de prix de 9,7% sur Décapeptyl[®] 1M après application du prix de référence international. Cependant, le taux de remboursement augmentera de 50% à 100% pour une utilisation en tant que traitement adjuvant à la radiothérapie ;
- En Grèce, la clause de « claw-back » de 2,44 milliards d'euros à fin 2013 n'a pas été réajustée par le Ministère de la Santé comme initialement prévu. Les autorités publiques visent 2 milliards d'euros en 2014. Décapeptyl[®] a été impacté par une hausse significative du co-paiement pour le patient. De plus, depuis le 1^{er} avril 2014, le ministère de la Santé fait la distinction entre les produits biologiques, les biosimilaires et les génériques. Ces différents types de produits ne pourront donc pas faire l'objet d'appels d'offres communs ;
- En Italie, Hexvix[®] a subi une baisse de prix de 13,0% en février 2014 après que le produit soit devenu éligible pour un remboursement au niveau national ;
- En Lituanie, en avril 2014, Somatuline[®] a obtenu le remboursement au niveau national dans l'indication acromégalie ;
- En Pologne, Décapeptyl[®] et Somatuline[®] ont été impactés par une révision de prix applicable depuis le 1^{er} janvier 2014. En outre, Dysport[®] a obtenu le remboursement dans les indications de spasticité, effectif de juillet 2014 à juillet 2016. En médecine générale, le prix de Fortrans[®] a augmenté de 10% en septembre 2014 grâce au support de la société médicale d'endoscopie polonaise ;
- Au Portugal, le Ministère de la Santé fait pression sur l'association pharmaceutique locale (APIFARMA) dans le cadre de négociations portant sur la prise en compte par l'industrie des dépenses de remboursement excédant un certain plafond pour 2014. Pour le budget 2015 du gouvernement, le Ministère des Finances pense introduire une taxe extraordinaire avec une attention particulière sur les profits de l'industrie pharmaceutique ;
- Aux Pays-Bas, l'application du prix de référence international a entraîné une baisse de prix sur NutropinAq[®], ainsi que des augmentations de prix sur Somatuline[®], Dysport[®] et Décapeptyl[®] depuis le 1^{er} avril 2014. Somatuline[®] a bénéficié d'une seconde hausse de prix au 1^{er} octobre 2014 ;

- En Norvège, l'application du prix de référence international lors de la revue de décembre 2013 s'est traduite par des baisses de prix sur Dysport® et NutropinAq®, ainsi qu'une augmentation du prix sur Somatuline®. En outre, Somatuline® a bénéficié d'une hausse de prix en novembre 2014 suite à l'application du prix de référence international ;
- En Slovaquie, en avril 2014, Ipsen a communiqué ses prix pour la seconde révision annuelle fondée sur la moyenne des 3 prix les plus bas dans les 28 pays de l'Union européenne. Cela s'est traduit par une baisse des prix sur l'ensemble des produits Ipsen ;
- En Slovénie, le prix officiel de Dysport® a diminué en juin 2014 pour être aligné avec le prix remboursé ;
- En Suède, à compter de janvier 2014, les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché depuis plus de 15 ans (notamment Décapeptyl®) sont sujets à une baisse de prix obligatoire de 7,5%. En juin 2014, l'agence de santé suédoise (*The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV*) a accordé une hausse de prix de 25,0% à Increlex® sur le prix d'achat pharmacien ;
- En Suisse, Dysport® a subi une baisse de prix en décembre 2013 à la suite de l'application du prix de référence international.

Dans le Reste du Monde :

- Au Brésil, les produits n'ayant pas de génériques sur le marché ont vu leurs prix augmenter de 1,0% au cours de l'année 2014 ;
- En Colombie, le Groupe Technique de la Commission Nationale des Prix (*Comisión Nacional de Precios de Medicamentos*) a imposé une baisse des prix sur 364 médicaments en décembre 2013, affectant notamment Dysport®. En août 2013, les prix de 195 médicaments avaient été régulés, dont celui de Somatuline® ;
- En Chine, la Commission nationale pour le développement et la réforme (*National Development & Reform Commission, NDRC*) a publié une liste de médicaments à bas prix (« *Low-Price Drug List* ») en mai 2014 dans l'objectif d'aligner les prix des comprimés de Ginkgo biloba. Néanmoins, Tanakan® est exclu de cette liste et conservera son prix public d'origine ;
- En Turquie, l'application du prix de référence international lors de la revue de septembre 2014 a conduit à une augmentation du prix de Somatuline®. Néanmoins, le rabais obligatoire sur le remboursement a également été revu à la hausse.

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 2014.

Mesures pouvant avoir un impact au-delà de 2014

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

- En France, le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) de 2014 a introduit pour la première fois la possibilité pour le pharmacien de substituer les produits de biotechnologie par des biosimilaires, sauf dans le cas où le médecin l'a interdit sur la prescription. Cette règle n'est pas encore en vigueur et doit être soumise à décret. Par ailleurs, le gouvernement français a présenté le nouveau projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) dans lequel sont exposés les objectifs de dépenses pour le secteur de la santé en 2015. La croissance cible des dépenses de santé a été fixée à 2,1% d'une année sur l'autre, en baisse par rapport à l'objectif de 2,4% en 2014. Cela devrait se traduire par une économie de 3,2 milliards d'euros. Par ailleurs, Décapeptyl® connaîtra une baisse de prix de 3,0% au 1^{er} janvier 2015. Enfin, les baisses de prix de Smecta® impacteront pleinement les pays référençant les prix français (ex : Union européenne, Afrique subsaharienne) en 2015.
- En Allemagne, le rabais obligatoire appliqué sur le prix officiel des médicaments de prescription, qui était initialement de 16,0%, a été réduit à 7,0% au 1^{er} janvier 2014 ;
- En Espagne, la liste finale du décret royal résultant de la mise en place d'un système de prix de référence a été publiée le 15 juillet 2014. En conséquence, les prix officiels de Décapeptyl® et Dysport® seront affectés. Par ailleurs, la baisse de prix obligatoire de 15,0% applicable sur le prix officiel de Décapeptyl a été annulée ;

- En Grande Bretagne, le nouveau PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*) a été mis en place, avec l'option pour les sociétés pharmaceutiques d'appliquer une baisse du prix de vente NHS (*National Health Service*) de l'ordre de 5,0% à 7,0%, modulée sur l'ensemble du portefeuille, ou de reverser ce montant sous forme de « pay back ». Par ailleurs, les appels d'offre initialement gérés au niveau hospitalier sont désormais gérés au niveau régional depuis janvier 2014.

Dans les Autres Pays Européens :

- En Bulgarie, le Ministère de la Santé a publié une nouvelle ordonnance permettant de prolonger la restriction d'augmentation de prix des médicaments en vente libre médicaments (OTC) à 1,0% pour une année supplémentaire ;
- En République Tchèque, le Parlement a approuvé l'introduction d'un taux réduit de TVA sur les médicaments, de 21,0% à 10,0% dès 2015. Ce taux réduit de TVA favorisera l'accès aux médicaments ;
- En Croatie, la République Tchèque a remplacé la France dans le panier des pays inclus dans le système de prix de référence international ;
- Au Kazakhstan, contraint de régler les problèmes de corruption, le ministère de la Santé et du Développement social va modifier la méthodologie et le mécanisme de détermination des prix, accroissant ainsi la transparence au sein du processus d'approvisionnement du gouvernement. Ce dernier a l'intention de créer un formulaire national des médicaments qui comprendra un prix maximal pour les médicaments à l'efficacité clinique prouvée et pour les marques dans le contexte de la dénomination commune internationale (DCI) ;
- En Ukraine, le Ministère de la Santé a publié une ébauche de résolution introduisant un système de prix de référence interne et externe pour les médicaments de prescription ainsi que les médicaments achetés par les fonds publics. La règle sera de prendre le prix moyen des pays d'origine : Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Lettonie, Moldavie, Pologne, Serbie, Slovaquie et Ukraine. Ce développement reflète l'intention du gouvernement ukrainien de surveiller les prix des médicaments, étant donné notamment la hausse de prix moyenne de 16,0% depuis le début d'année, résultant des mesures « anti-crisis » (ex. dévaluation de la monnaie et imposition à 7,0% des médicaments dans le pays à compter du 1^{er} avril 2014). Cette potentielle régulation pourrait impacter 10 000 médicaments, soit approximativement 80,0% du marché, avec une marge grossiste maximum de 10,0%, et une marge commerciale de 25,0%.

Dans le Reste du Monde :

- En Algérie, les autorisations de mise sur le marché du portefeuille de médecine générale ont été renouvelées. En outre, le projet de « localisation » de Smecta[®] a été examiné avec succès par le Comité des Prix Algérien. Ipsen a obtenu un prix valable pour les 5 prochaines années et une révision de prix aura uniquement lieu lorsqu'un générique de Smecta[®] aura été approuvé. Dans le contexte de la baisse importante et persistante du prix du pétrole, les autorités cherchent à réduire considérablement les coûts d'importation à partir de janvier 2015. Cela aura un impact sur le marché des médicaments qui représente 3 milliards d'euros dans le budget de l'Etat ;
- En Afrique du Sud, le Ministère de la Santé a publié une ébauche de législation gouvernant la détermination du prix des nouveaux médicaments dans le pays. Ces orientations énoncent un potentiel modèle de prix de référence international. Aucun calendrier d'avancement n'est encore connu ;
- En Chine, la Commission nationale pour le développement et la réforme (*National Development & Reform Commission, NDRC*) déregulera le système national de fixation du prix des médicaments à partir de 2015. Cela devrait théoriquement permettre la libre fixation du prix des médicaments, plutôt que de forcer les entreprises à adhérer à des plafonds réglementés du prix de vente des médicaments. Cependant, les centres d'appels d'offres des collectivités locales garderont le contrôle sur les prix des appels d'offres, qui correspondent aux prix pour les patients plus la marge de l'hôpital ;
- Au Maroc, le Ministère de la Santé cherche à faire diminuer le prix de plusieurs gammes de médicaments. Cela affectera les médicaments utilisés dans le traitement de diverses conditions

chroniques, dont les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies inflammatoires, infectieuses et digestives, ainsi que les anticancéreux et les traitements pour l'hypertrophie bénigne de la prostate ;

- En Tunisie, la création de l'Agence Nationale du Médicament est à un niveau de préparation avancé. Le Ministère de la Santé a mis à jour les textes actuels sur les exigences réglementaires et cliniques afin de satisfaire aux normes internationales les plus exigeantes ;
- En Turquie, les autorités envisagent d'introduire un système de prix flexible en 2014. Le contenu exact n'est pas encore connu mais des mesures telles qu'exclure les pays sous Troïka (pays où des politiques sont imposées par la Commission européenne, la Banque centrale européenne et le Fonds monétaire international), une mise à jour des taux de change et l'augmentation des prix pour les produits en pénurie sont considérées.

Comparaison des ventes consolidées des quatrièmes trimestres et des années complètes de 2014 et 2013

Ventes par domaines thérapeutiques et par produits

Note : Sauf mention contraire, toutes les variations des ventes sont exprimées hors effets de change et sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2013 au taux de l'année 2014.

Le tableau suivant présente le chiffre d'affaires par domaines thérapeutiques et par produits pour les quatrièmes trimestres et années complètes 2014 et 2013 :

(en millions d'euros)	4 ^e trimestre				12 mois			
	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change
Urologie-oncologie	77,1	79,5	-2,9%	-3,7%	332,7	313,0	6,3%	6,7%
dont Hexvix®	3,9	3,7	6,2%	6,0%	16,0	14,4	11,4%	11,1%
dont Décapeptyl®	73,2	75,8	-3,4%	-4,2%	316,6	298,6	6,0%	6,5%
Endocrinologie	92,2	74,5	23,8%	21,7%	359,4	315,9	13,8%	14,0%
dont Somatuline®	73,9	60,3	22,5%	20,6%	287,5	246,9	16,4%	16,8%
dont NutropinAq®	13,9	14,0	-0,3%	-0,7%	59,0	56,3	4,9%	4,9%
dont Increlex®	4,4	0,2	2029,0%	865,8%	12,9	12,7	1,4%	1,3%
Neurologie	59,4	55,9	6,4%	8,2%	255,0	242,2	5,3%	8,8%
dont Dysport®	59,2	55,9	5,9%	7,7%	254,5	242,2	5,1%	8,6%
Médecine de spécialité	228,8	209,9	9,0%	8,5%	947,1	871,1	8,7%	9,9%
Gastro-entérologie	52,6	51,6	1,8%	2,4%	219,3	219,9	-0,3%	2,2%
dont Smecta®	26,8	28,9	-7,3%	-7,3%	121,4	121,1	0,2%	2,7%
dont Forlax®	10,1	9,3	9,1%	9,1%	38,5	38,7	-0,7%	0,0%
Troubles cognitifs	15,0	18,5	-18,7%	-9,7%	62,6	67,2	-6,8%	-0,6%
dont Tanakan®	15,0	18,5	-18,7%	-9,7%	62,6	67,2	-6,8%	-0,6%
Cardio-vasculaire	3,6	3,9	-6,9%	-6,6%	18,7	20,6	-9,1%	-8,8%
dont Nisis® & Nisisco®	1,6	1,8	-12,1%	-12,1%	6,5	7,8	-15,9%	-15,9%
dont Ginkor®	1,7	1,6	1,0%	1,5%	11,2	11,7	-4,4%	-3,8%
Autres médicaments	3,0	3,6	-15,7%	-14,2%	11,3	12,5	-9,6%	-8,9%
dont Adrovanse®	2,1	2,6	-16,4%	-16,4%	9,1	10,4	-12,6%	-12,6%
Médecine générale	74,2	77,5	-4,3%	-1,5%	311,9	320,2	-2,6%	0,5%
Chiffre d'affaires médicaments total	303,0	287,4	5,4%	5,9%	1259,0	1 191,3	5,7%	7,4%
Activités liées aux médicaments*	4,1	5,6	-27,5%	-28,5%	15,9	33,5	-52,7%	-53,0%
Chiffre d'affaires Groupe	307,1	293,0	4,8%	5,2%	1274,8	1 224,8	4,1%	5,7%

* Principes actifs et matières premières

Au quatrième trimestre 2014, les ventes en **médecine de spécialité** ont atteint 228,8 millions d'euros, en hausse de 8,5% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 947,1 millions d'euros, en hausse de 9,9%. Les ventes en urologie-oncologie, endocrinologie et neurologie ont respectivement augmenté de 6,7%, 14,0% et 8,8%. En 2014, le poids relatif des produits de médecine de spécialité a continué de progresser pour atteindre 74,3% des ventes totales du Groupe, contre 71,1% un an plus tôt.

En **urologie-oncologie**, les ventes de **Décapeptyl®** ont atteint 73,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 4,2% d'une année sur l'autre, et 316,6 millions d'euros sur l'ensemble de l'année 2014, en hausse de 6,5%. La croissance des ventes en 2014 a bénéficié d'une base de comparaison favorable du fait de la faible performance du produit sur les neuf premiers mois de 2013 en Chine et au Moyen Orient, où Ipsen avait réduit la fourniture de ses produits du fait de l'absence de garanties de paiement, mais a été pénalisée au quatrième trimestre 2014 par la forte reprise des ventes dans ces régions au quatrième trimestre 2013. En 2014, la performance de Décapeptyl® s'inscrit néanmoins dans un marché

pharmaceutique en contraction en Europe, notamment affectée par un recours plus fréquent au co-paiement en Europe du Sud et une baisse de l'activité dans les pays d'Europe de l'Est. A ce titre, la performance en France a souffert d'une baisse des volumes et d'une réduction de prix du médicament de 4,0% au 1^{er} avril 2014. En 2014, les ventes d'**Hexvix**[®] se sont élevées à 16,0 millions d'euros, en croissance de 11,1% par rapport à 2013, générées principalement en Allemagne. Sur la période, les ventes en urologie-oncologie ont représenté 26,1% des ventes totales du Groupe, contre 25,6% un an plus tôt.

En **endocrinologie**, les ventes ont atteint 92,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 21,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 359,4 millions d'euros, en croissance de 14,0%, et ont représenté 28,2% des ventes totales du Groupe, contre 25,8% un an plus tôt.

Somatuline[®] – Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires a atteint 73,9 millions d'euros, en hausse de 20,6% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires de Somatuline[®] a progressé de 16,8% à 287,5 millions d'euros, porté par la forte croissance en volume et en valeur aux Etats-Unis, la croissance soutenue en volume en Allemagne accompagnée d'une diminution des rabais obligatoires (de 16% à 7%) sur les ventes de médicaments de prescription, et une forte dynamique en volume au Royaume-Uni. Somatuline[®] a enregistré de bonnes performances en Espagne, en France, aux Pays-Bas, au Danemark et en Belgique, mais a été pénalisé par une baisse de prix en Colombie.

NutropinAq[®] – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 13,9 millions d'euros, en baisse de 0,7% par rapport à la même période en 2013. En 2014, les ventes de NutropinAq[®] se sont élevées à 59,0 millions d'euros, en hausse de 4,9% d'une année sur l'autre, tirées par les bonnes performances en Allemagne et en France.

Increlex[®] – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 4,4 millions d'euros, en très forte croissance par rapport à la même période en 2013, aidées par un effet de base favorable lié à la rupture de stock intervenue mi-juin 2013 aux Etats-Unis et en août 2013 en Europe. L'approvisionnement a repris progressivement en Europe depuis le début de l'année 2014 et aux Etats-Unis en juin 2014. En 2014, les ventes d'Increlex[®] se sont élevées à 12,9 millions d'euros, en croissance de 1,3% d'une année sur l'autre.

En **neurologie**, les ventes de **Dysport**[®] ont atteint 59,2 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 7,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes de Dysport[®] se sont élevées à 254,5 millions d'euros, en hausse de 8,6%, portées par la fourniture du produit dans son indication esthétique à Galderma et par la solide performance en volume des segments thérapeutique et esthétique au Brésil. La croissance du produit a été affectée par le renforcement de l'intensité concurrentielle en Corée du Sud et au Royaume-Uni, tout en bénéficiant de la diminution des rabais obligatoires en Allemagne. Les ventes en neurologie ont représenté 20,0% des ventes totales du Groupe en 2014, contre 19,8% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires des produits de **médecine générale** a atteint 74,2 millions d'euros, en baisse de 1,5% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est élevé à 311,9 millions d'euros, en progression de 0,5%. En France, les ventes de produits de médecine générale ont décliné de 9,9%, pénalisées par les deux baisses de prix consécutives sur Smecta[®] et par l'arrivée d'un produit concurrent de Tanakan[®] en mars 2013. A l'international, les ventes ont progressé de 5,2%, tirées par de solides performances en Chine, en Algérie et en Russie, compensant le déclin en France. Les ventes de médecine générale en France ont représenté 27,8% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 30,1% un an plus tôt.

En **gastroentérologie**, les ventes ont atteint 52,6 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en hausse de 2,4% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 219,3 millions d'euros, en hausse de 2,2% par rapport à 2013.

Smecta[®] – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 26,8 millions d'euros, en baisse de 7,3% d'une année sur l'autre, principalement affectées par l'arrêt des ventes directes en Algérie, remplacées dorénavant par la vente du principe actif à un producteur local, enregistrées dans les Activités liées aux médicaments. Retraitées de cet effet, les ventes ont progressé de 1,8% sur le trimestre. En 2014, les ventes se sont élevées à 121,4 millions d'euros, en hausse de 2,7%, tirées par la croissance soutenue en Russie, en Algérie et en Chine, mais pénalisées en France par deux baisses de prix de 7,5% intervenues en janvier et juillet 2014 et par une épidémie de gastroentérite

plus faible que l'an passé. Les ventes de Smecta® ont représenté 9,5% des ventes totales du Groupe au cours de la période, contre 9,9% un an plus tôt.

Forlax® – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 10,1 millions d'euros, en hausse de 9,1% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 38,5 millions d'euros, stables d'une année sur l'autre, affectées par le durcissement de la règle du « Tiers-Payant¹ » en France mais également par une baisse des ventes à nos partenaires assurant la commercialisation de versions génériques du produit. En 2014, la France a représenté 45,4% des ventes totales du produit, contre 48,2% un an plus tôt.

Dans le domaine du **traitement des troubles cognitifs**, les ventes de **Tanakan®** ont atteint 15,0 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 9,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 62,6 millions d'euros, en recul de 0,6%, soutenues par la bonne performance du produit en Russie. La croissance du produit a été pénalisée par le lancement d'un deuxième produit « me-too » en France en 2013 et par le changement de modèle commercial en Espagne, où le produit est désormais distribué par un partenaire. En 2014, 22,7% des ventes de Tanakan® ont été réalisées en France, contre 24,3% un an plus tôt.

Dans le domaine **cardio-vasculaire**, le chiffre d'affaires a atteint 3,6 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 6,6% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est élevé à 18,7 millions d'euros, en baisse de 8,8% sur la période, principalement affecté par un recul des ventes de **Nisis®/Nisisco®** qui a subi une baisse de prix de 12,5% en octobre 2013.

Les ventes des **autres médicaments de médecine générale** ont atteint 3,0 millions d'euros au quatrième trimestre 2014, en baisse de 14,2% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 11,3 millions d'euros, en baisse de 8,9%, principalement affectées par la baisse de 12,6% des ventes d'**Adrovanse®**.

Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires des **Activités liées aux médicaments (principes actifs et matières premières)** a atteint 4,1 millions d'euros, en baisse de 28,5% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est élevé à 15,9 millions d'euros, en baisse de 53,0%. Cette performance s'explique en partie par un effet défavorable lié au changement de méthode de consolidation des ventes de la société suisse Linnea. En effet, les ventes de principes actifs et matières premières faites par la société Linnea, partenaire sur lequel Ipsen et le Groupe Schwabe exercent un contrôle conjoint, sont désormais consolidées selon la méthode de la mise en équivalence². Retraitées de cet effet de base, les ventes ont reculé de 11,3%, affectées par une baisse des commandes d'extraits de Ginkgo Biloba en Egypte et de diomagnite en Corée, où nos partenaires ont des difficultés à avoir accès à des liquidités et voient par ailleurs leurs marges se réduire du fait de baisses de prix dans le marché.

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

² En accord avec la norme IFRS11 « Partenariats », entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2014 sur le traitement comptable des co-entreprises

Répartition géographique du chiffre d'affaires

Pour les quatrième trimestres et années complètes 2014 et 2013, la répartition géographique du chiffre d'affaires du Groupe se présente comme suit :

(en millions d'euros)	4 ^e trimestre				12 mois			
	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change	2014	2013	% Variation	% Variation hors effets de change
France	53,4	52,7	1,3%	1,3%	211,4	218,0	-3,0%	-3,0%
Allemagne	23,6	20,6	14,8%	14,8%	94,2	84,1	12,0%	12,0%
Italie	17,8	18,8	-5,4%	-5,4%	78,5	81,3	-3,4%	-3,4%
Royaume-Uni	17,8	15,4	15,6%	8,7%	65,1	57,3	13,5%	7,7%
Espagne	15,6	14,0	11,4%	11,4%	59,9	56,6	5,8%	5,8%
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	128,2	121,5	5,5%	4,7%	509,1	497,3	2,4%	1,8%
Europe de l'Est	43,0	49,2	-12,5%	2,3%	177,1	184,9	-4,2%	4,8%
Autres Europe	36,8	34,4	7,1%	7,4%	147,0	144,5	1,7%	2,1%
Autres pays d'Europe	79,9	83,6	-4,4%	4,6%	324,1	329,4	-1,6%	3,6%
Amérique du Nord	21,2	14,2	49,4%	36,3%	79,2	64,2	23,2%	23,7%
Asie	46,0	41,8	10,1%	1,7%	190,5	177,3	7,4%	7,7%
Autres reste du monde	31,8	32,0	-0,6%	-1,5%	172,0	156,5	9,9%	13,6%
Reste du Monde	77,8	73,8	5,4%	0,4%	362,5	333,9	8,6%	10,4%
Chiffre d'affaires Groupe	307,1	293,0	4,8%	5,2%	1274,8	1 224,8	4,1%	5,7%
dont: Chiffre d'affaires total médicaments	303,0	287,4	5,4%	5,9%	1259,0	1 191,3	5,7%	7,4%
Activités liées aux médicaments*	4,1	5,6	-27,5%	-28,5%	15,9	33,5	-52,7%	-53,0%

* Principes actifs et matières premières

Au quatrième trimestre 2014, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** ont atteint 128,2 millions d'euros, en hausse de 4,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 509,1 millions d'euros, en hausse de 1,8%. Les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 39,9% des ventes totales du Groupe en 2014, contre 40,6% un an plus tôt.

France – Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires a atteint 53,4 millions d'euros, en hausse de 1,3% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 211,4 millions d'euros, en baisse de 3,0%, pénalisées par le déclin des ventes en médecine générale. Les ventes de Smecta[®] ont reculé sur la période, affectées par une épidémie de gastroentérite plus faible que l'an passé et par deux baisses de prix de 7,5% en janvier et juillet 2014. Par ailleurs, les ventes de Forlax[®] ont souffert de la concurrence des génériques tandis que le Tanakan[®] a été affecté par le lancement sur le marché d'un second produit « me-too » en mars 2013. Les ventes des produits de médecine de spécialité, en hausse de 2,6% sur la période, ont été portées par la croissance soutenue des ventes de Somatuline[®] et de NutropinAq[®], mais pénalisées par le recul des ventes de Décapeptyl[®], à la fois en volume et en valeur, suite à la baisse de prix de 4,0% mise en œuvre au 1^{er} avril 2014. En conséquence, le poids relatif de la France dans les ventes consolidées du Groupe a continué à décroître, représentant désormais 16,6% des ventes contre 17,8% un an plus tôt.

Allemagne – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 23,6 millions d'euros, en hausse de 14,8% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 94,2 millions d'euros, en hausse de 12,0%. L'effet favorable lié à une diminution des rabais obligatoires (de 16% à 7%) sur les ventes de médicaments de prescription ainsi qu'une forte croissance en volume de Somatuline[®] et d'Hexvix[®] permettent de compenser la baisse de fourniture d'extrait de Ginkgo Biloba à notre partenaire Schwabe. Sur la période, les ventes en Allemagne ont représenté 7,4% des ventes totales du Groupe, contre 6,9% un an plus tôt.

Italie – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 17,8 millions d'euros, en baisse de 5,4% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est établi à 78,5 millions d'euros, en baisse de 3,4%. La croissance de Somatuline[®] n'a pas suffi pour compenser l'impact de la mise en place de politiques d'austérité visant les produits hospitaliers. En 2014, les ventes en Italie ont représenté 6,2% des ventes consolidées du Groupe, contre 6,6% l'année passée.

Royaume-Uni – Au quatrième trimestre 2014, les ventes ont atteint 17,8 millions d'euros, en hausse de 8,7% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 65,1 millions d'euros, en hausse de 7,7%, soutenues par les fortes croissances en volume de Somatuline[®] et Décapeptyl[®], mais affectées par le déclin des ventes de Dysport[®]. En 2014, le Royaume-Uni a représenté 5,1% des ventes totales du Groupe, contre 4,7% un an plus tôt.

Espagne – Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires a atteint 15,6 millions d'euros, en hausse de 11,4% d'une année sur l'autre. En 2014, le chiffre d'affaires s'est établi à 59,9 millions d'euros, en hausse de 5,8%, tiré par une croissance à deux chiffres des ventes de Somatuline[®] mais affecté par le nouveau mode de distribution de Tanakan[®] dont les revenus ne sont désormais plus comptabilisés dans les ventes. En 2014, l'Espagne a représenté 4,7% des ventes totales du Groupe, contre 4,6% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires généré dans les **Autres pays d'Europe** a atteint 79,9 millions d'euros, en hausse de 4,6% d'une année sur l'autre, affecté par un recul des ventes en Russie, où le contexte géopolitique est tendu. En 2014, les ventes ont atteint 324,1 millions d'euros, en hausse de 3,6%, pénalisées par un effet défavorable lié au changement de méthode de consolidation des ventes de la société suisse Linnea. En effet, les ventes de principes actifs et matières premières faites par la société Linnea, partenaire sur lequel Ipsen et le Groupe Schwabe exercent un contrôle conjoint, sont désormais consolidées selon la méthode de la mise en équivalence¹. Retraitées de cet effet de base, les ventes ont progressé de 9,1%, principalement tirées par la bonne performance de Tanakan[®] en Russie suite à une campagne médias et à la mise en place d'un nouveau système de distribution depuis le 1^{er} avril 2014. Les ventes ont également bénéficié de la fourniture de Dysport[®] dans son indication esthétique à Galderma ainsi que de la bonne performance des Pays-Bas, de la Turquie, du Danemark et de la Belgique. Les ventes ont été pénalisées par les conséquences de la crise politique en cours en Ukraine. En 2014, les ventes dans la région ont représenté 25,4% des ventes consolidées du Groupe, contre 26,9% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires généré en **Amérique du Nord** s'est établi à 21,2 millions d'euros, en hausse de 36,3% d'une année sur l'autre, tiré par la reprise de l'approvisionnement d'Increlex[®] en juin 2014 et la forte croissance de 30,5% de Somatuline[®]. En 2014, le chiffre d'affaires s'est élevé à 79,2 millions d'euros, en hausse de 23,7%, soutenu par la forte croissance en volume et en valeur de Somatuline[®] et les livraisons exceptionnelles de Dysport[®] dans son indication esthétique à Galderma au troisième trimestre, mais pénalisé par la rupture de stock d'Increlex[®] au premier semestre. Retraitées de la rupture de stock d'Increlex[®], les ventes ont progressé de 31,6% en 2014. Les ventes en Amérique du Nord ont représenté 6,2% des ventes consolidées du Groupe, contre 5,2% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2014, le chiffre d'affaires généré dans le **Reste du Monde** a atteint 77,8 millions d'euros, en hausse de 0,4% d'une année sur l'autre. En 2014, les ventes se sont élevées à 362,5 millions d'euros, en hausse de 10,4%, bénéficiant d'un effet de base favorable au Moyen Orient où Ipsen avait cessé de fournir ses produits dans certains pays de la région en 2013 du fait de l'absence de garanties de paiement. La croissance des ventes dans le Reste du Monde provient essentiellement de la forte hausse des volumes en Chine et Algérie (notamment de Décapeptyl[®] et Smecta[®]), et au Brésil où les ventes de Dysport[®] ont enregistré de bonnes performances en esthétique et en thérapeutique. En 2014, les ventes dans le Reste du Monde ont continué de progresser pour atteindre 28,4% des ventes consolidées du Groupe, contre 27,3% un an plus tôt.

¹ En accord avec la norme IFRS11 « Partenariats », entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2014 sur le traitement comptable des co-entreprises