

Ipsen : Chiffre d'affaires du quatrième trimestre et de l'année 2012

Ipsen affiche des ventes dynamiques en 2012, supérieures aux objectifs

- Une croissance forte et continue de la médecine de spécialité de 11,3%¹
 - La médecine générale en déclin de 13,2%¹, pénalisée par une baisse de 29,7%¹ en France
- Des ventes de médicaments en hausse de 9,3%¹ hors médecine générale en France

Paris (France), le 30 janvier 2013 - Ipsen (Euronext: IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui son chiffre d'affaires pour le quatrième trimestre et l'année 2012.

Chiffre d'affaires consolidé IFRS du quatrième trimestre et de l'année 2012 (non audité)

(en millions d'euros)	4ème trimestre			12 mois			
	2012	2011	% Variation	2012	2011	% Variation	% Variation hors effets de change
CHIFFRE D'AFFAIRES PAR ZONE GEOGRAPHIQUE							
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	125,2	136,4	(8,2%)	518,5	542,0	(4,3%)	(4,9%)
Autres pays d'Europe	76,7	68,4	12,2%	306,0	279,6	9,5%	8,5%
Amérique du Nord	18,2	18,4	(0,9%)	72,8	65,7	10,8%	2,3%
Reste du Monde	74,7	72,7	2,8%	322,2	272,5	18,2%	14,1%
Chiffre d'affaires Groupe	294,9	295,8	(0,3%)	1 219,5	1 159,8	5,1%	3,3%
CHIFFRE D'AFFAIRES PAR DOMAINE THERAPEUTIQUE							
Médecine de spécialité	210,3	193,6	8,6%	862,5	759,4	13,6%	11,3%
Médecine générale	78,0	94,3	(17,3%)	324,6	368,5	(11,9%)	(13,2%)
Chiffre d'affaires total médicaments	288,2	287,9	0,1%	1 187,0	1 127,9	5,2%	3,4%
Activités liées aux médicaments ²	6,6	7,9	(16,1%)	32,5	31,9	1,9%	0,7%
Chiffre d'affaires Groupe	294,9	295,8	(0,3%)	1 219,5	1 159,8	5,1%	3,3%

Commentant la performance des ventes de l'année 2012, **Marc de Garidel, Président-Directeur général d'Ipsen** a déclaré : « Les ventes du Groupe illustrent, dès la première année, la pertinence de la stratégie de focalisation retenue en 2011 avec une croissance accélérée et globale de la médecine de spécialité, en hausse de 11,3%¹. En parallèle, le Groupe a travaillé à la résolution de deux de ses principaux défis : l'évolution de la structure commerciale de la médecine générale en France et la vente de nos actifs en hémophilie. » **Marc de Garidel** a ajouté : « Nos aires thérapeutiques et notre empreinte géographique constituent des fondements technologiques et commerciaux solides pour atteindre nos ambitions 2020. »

¹ Croissance annuelle hors effets de change - Les données de chiffre d'affaires 2011 sont retraitées au taux de change moyen de 2012

² Principes actifs et matières premières

Revue du chiffre d'affaires du quatrième trimestre et de l'année 2012

Les ventes de médicaments du Groupe au cours du quatrième trimestre 2012, stables d'une année sur l'autre, ont été tirées par la croissance de la médecine de spécialité, en hausse de 8,6% d'une année sur l'autre, intégralement compensée par la baisse de la médecine générale de 17,3% d'une année sur l'autre.

Les ventes consolidées du Groupe au quatrième trimestre 2012 ont atteint 294,9 millions d'euros, en baisse de 0,3% d'une année sur l'autre.

Au quatrième trimestre 2012, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 125,2 millions d'euros, en retrait de 8,2% d'une année sur l'autre, principalement pénalisées par les conséquences du durcissement de l'environnement concurrentiel en France dans le domaine de la médecine générale et des mesures administratives en Espagne.

Au quatrième trimestre 2012, les ventes dans les **Autres pays d'Europe** se sont élevées à 76,7 millions d'euros, en hausse de 12,2% d'une année sur l'autre, malgré une base de comparaison défavorable sur Dysport® au quatrième trimestre 2011 en Russie.

Au quatrième trimestre 2012, les ventes en **Amérique du Nord** se sont élevées à 18,2 millions d'euros, en léger repli de 0,9% d'une année sur l'autre ou en croissance de 7,8% retraitées des ventes d'Apokyn®, cédé le 30 novembre 2011.

Au quatrième trimestre 2012, les ventes dans le **Reste du Monde** ont atteint 74,7 millions d'euros, en hausse de 2,8% d'une année sur l'autre, malgré une base de comparaison défavorable liée à un effet de stockage en Algérie au quatrième trimestre 2011 et un destockage de Dysport® au quatrième trimestre 2012 en Amérique Latine.

Les ventes de médicaments du Groupe enregistrées au cours de l'exercice 2012 ont progressé de 5,2% d'une année sur l'autre, ou 3,4% hors effets de change¹.

Les ventes consolidées du Groupe ont atteint 1 219,5 millions d'euros pour l'exercice 2012, en hausse de 3,3% d'une année sur l'autre hors effets de change¹.

Les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 518,5 millions d'euros en 2012, en retrait de 4,9% d'une année sur l'autre hors effets de change¹. La croissance dynamique des ventes en volume 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 et des mesures administratives en Espagne. En conséquence, les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 42,5% des ventes totales du Groupe à fin 2012, comparées à 46,7% un an plus tôt.

Les ventes dans les **Autres pays d'Europe** se sont élevées à 306,0 millions d'euros en 2012, en hausse de 8,5% d'une année sur l'autre hors effets de change¹. Ces ventes sont principalement tirées par la Russie avec la bonne performance des produits de médecine de spécialité et de Tanakan®. Sur la période, la Pologne, les Pays-Bas, l'Ukraine et la Belgique ont aussi contribué à la croissance des volumes. En 2012, les ventes dans la région ont représenté 25,1% des ventes consolidées du Groupe, contre 24,1% un an plus tôt.

Les ventes en **Amérique du Nord** se sont élevées à 72,8 millions d'euros en 2012, en hausse de 2,3% hors effets de change¹. Retraitées des ventes d'Apokyn®, les ventes en Amérique du Nord sont en hausse de 11,5%, portées par la fourniture importante de Dysport® à Medicis dans l'indication esthétique, par la pénétration continue de Somatuline® en acromégalie et la croissance de Dysport® dans le traitement de la dystonie cervicale. Les ventes en Amérique du Nord ont représenté 6,0% des ventes consolidées du Groupe contre 5,7% un an plus tôt.

Les ventes dans le **Reste du Monde** se sont élevées à 322,2 millions d'euros en 2012, en hausse de 14,1% hors effets de change¹, tirées par une forte croissance en volume en Chine, en Colombie, au Vietnam, en Australie, au Brésil et au Mexique. En 2012, les ventes dans le Reste du Monde ont continué de progresser pour atteindre 26,4% des ventes consolidées du Groupe, contre 23,5% un an plus tôt.

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

Les ventes de produits de **médecine de spécialité** enregistrées en 2012 ont atteint 862,5 millions d'euros, en hausse de 11,3% hors effets de change¹. Les ventes en endocrinologie, neurologie et uro-oncologie ont augmenté respectivement de 13,5%, 10,8% et 9,6% hors effets de change¹. En 2012, le poids relatif des produits de spécialité a continué de progresser pour atteindre 70,7% des ventes totales du Groupe, comparé à 65,5% un an plus tôt.

Les ventes de produits de **médecine générale** ont atteint 324,6 millions d'euros en 2012, en baisse de 13,2% hors effets de change¹, pénalisées par un effet de déstockage sur Smecta[®] en Russie, par les conséquences du durcissement de l'environnement concurrentiel en France et par le renforcement de la mise en œuvre de la mesure dite du « tiers-payant » en France. Les ventes de médecine générale ont représenté 26,6% des ventes consolidées du Groupe en 2012, contre 31,8% un an auparavant. Les ventes de médecine générale en France, en baisse de 29,7% d'une année sur l'autre, ont représenté 38,1% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 47,7% un an plus tôt.

A propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe pharmaceutique de spécialité à vocation mondiale qui a affiché en 2012 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 / Dysport[®], endocrinologie / Somatuline[®] et uro-oncologie / Décapeptyl[®]. 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 2011, les dépenses de R&D ont atteint plus de 250 millions d'euros, soit plus de 21 % du chiffre d'affaires. Le Groupe rassemble près de 4 500 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.ipсен.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

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

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

Directeur des Affaires Publiques et de la Communication

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

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

E-mail: didier.veron@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

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

ANNEXES

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 2011 du Groupe, disponible sur son site web (www.ipsen.com).

- Le Groupe dépend de la fixation du prix des médicaments et est exposé tant à des baisses potentielles des prix de certains de ses médicaments par les gouvernements ou organismes payeurs publics ou privés, qu'à un retrait potentiel de la liste des médicaments remboursés par les autorités réglementaires compétentes des médicaments qu'il commercialise dans les pays où il opère. 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. Plus précisément et sur la base des informations disponibles, dans le cadre du processus d'enchères sous le contrôle du tribunal américain des faillites pour la vente des actifs conjoints d'Ipsen et d'Inspiration, le Groupe pourrait être amené à déprécier l'ensemble de ses actifs relatifs à l'hémophilie (composés principalement des obligations convertibles et du site industriel de Milford, MA) pour un montant net total d'environ 100 millions d'euros au 31 décembre 2012 (hors financement DIP, intégralement couvert par le paiement initial de l'accord récemment annoncé avec Baxter).
- 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 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 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 de ses molécules en développement.
- La stratégie du Groupe prévoit notamment sur 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 de ses 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 relatif à un ou plusieurs produits donnés. Plus précisément, dans leur site de production américain d'Hopkinton, Lonza, le fournisseur d'IGF-1 (le principe actif d'Increlex[®]), fait face à un défi réglementaire de la Food and Drug Administration (FDA) qui pourrait entraîner une rupture de stock du produit tant aux Etats-Unis qu'en Europe.
- 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. En Grèce notamment, qui a représenté en 2011 environ 1,6% de son chiffre d'affaires consolidé et où les délais de paiement des hôpitaux sont particulièrement longs, le Groupe surveille de près l'évolution de la situation. 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[®] (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. Enfin, en février 2012, Allergan a initié des procédures juridiques contre Ipsen en Italie et au Royaume-Uni concernant une prétendue contrefaçon de brevets. Les brevets revendiquent certaines utilisations thérapeutiques de la toxine botulique dans le domaine de l'urologie. Ipsen défendra ses droits vigoureusement dans ces litiges, qui sont basés sur des brevets dont les droits sont actuellement contestés par Ipsen, entre autre dans des procédures d'opposition devant l'office européen des brevets.

Faits marquants de l'année 2012

Au cours de l'année 2012, les faits marquants incluent :

- Le 5 janvier 2012 – Oncodesign, une entreprise spécialisée dans la découverte de médicaments et fournisseur de services d'évaluation pharmacologique en oncologie, et Ipsen ont annoncé une collaboration de recherche visant à découvrir et à développer des inhibiteurs innovants de la kinase LRRK2 en tant qu'agents thérapeutiques potentiels contre la maladie de Parkinson, également applicables à d'autres domaines thérapeutiques.
- Le 24 janvier 2012 – Santhera Pharmaceuticals et Ipsen ont annoncé la renégociation de leur accord de licence du fipamezole. Santhera récupère les droits mondiaux pour le développement et la commercialisation du fipamezole, un antagoniste adrénergique du récepteur alpha-2. Cette molécule est la première de sa classe dans le traitement de la dyskinésie induite par la lévodopa dans la maladie de Parkinson. Selon les termes du nouvel accord, Ipsen rétrocède ses droits pour les territoires en-dehors de l'Amérique du Nord et du Japon en échange de paiements d'étapes et de redevances basés sur de nouveaux partenariats et le succès commercial du fipamezole. Ipsen conserve une option sur la licence mondiale du programme selon certaines conditions.
- Le 27 janvier 2012 – Ipsen a pris acte de la décision du Gouvernement français de ne plus rembourser Tanakan[®], Tramisal[®] et Ginkogink[®]. Cette décision s'inscrit dans le cadre de la politique française de révision de la prise en charge par la collectivité d'un certain nombre de médicaments. Bien que déremboursés depuis le 1^{er} mars 2012, Tanakan[®], Tramisal[®] et Ginkogink[®], peuvent toujours être prescrits et délivrés par les professionnels de santé à destination des patients en France. Le Groupe anticipe une baisse des ventes de Tanakan[®] en France de l'ordre de 35%¹ en 2012. Cette estimation est basée sur les baisses observées des ventes intervenues à la suite du déremboursement des veinotoniques en 2008.
- Le 24 février 2012 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé la présentation des données de tolérance, jusqu'à trois ans issues de l'étude de phase II de TASQ menée sur des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (*Castrate Resistant Prostate Cancer* - CRPC) au 27^{ème} congrès annuel de l'EAU.
- Le 17 avril 2012 – Ipsen a annoncé que son partenaire, Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration), avait déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)² auprès des autorités réglementaires américaines (Food and Drug Administration - FDA) pour IB1001, un facteur IX recombinant (rFIX) administré par voie intraveineuse pour le traitement et la prévention des saignements chez les personnes souffrant d'hémophilie B. Dans le cadre de l'accord de partenariat et à la suite du dépôt de la demande d'AMM auprès de la FDA pour l'IB1001, Ipsen a décidé de payer un paiement d'étape à Inspiration de 35 millions de dollars. En échange, Inspiration a émis une obligation convertible au profit d'Ipsen, portant ainsi la participation d'Ipsen aux capitaux propres dilués d'Inspiration à approximativement 43,5%.
- Le 25 avril 2012 – Ipsen a annoncé l'ouverture officielle de son nouveau siège social commercial américain à Basking Ridge (New Jersey). Il s'agit d'une étape importante pour Ipsen aux États-Unis. Cette annonce confirme l'engagement de croissance d'Ipsen aux États-Unis avec ses médicaments de neurologie et d'endocrinologie, ainsi que son engagement à fournir aux patients américains des médicaments de spécialité innovants.
- Le 3 mai 2012 – Ipsen a annoncé avoir cédé le 24 février dernier, l'ensemble de ses actions de Spirogen Limited (19,31% du capital de Spirogen) dans le cadre d'un programme de rachat d'action. En conséquence, Ipsen n'est plus représenté au Conseil d'Administration de Spirogen. Ipsen a encaissé le paiement et pourrait recevoir des paiements supplémentaires à l'avenir.
- Le 3 mai 2012 – Ipsen a annoncé avoir mis fin à l'accord avec Novartis concernant la co-promotion d'Exforge[®] en France, effective depuis le 30 avril 2012. Ipsen va recevoir de Novartis un paiement de sortie contractuel d'un montant de 4 millions d'euros.
- Le 18 mai 2012 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé la présentation des données de survie à la conférence scientifique « Congrès annuel de l'ASCO 2012 », qui s'est tenue à Chicago (États-Unis)

¹ Impact estimé en année pleine

² Biologics license application (BLA)

du 1 au 5 juin 2012. La présentation a fourni les données de survie globale de l'étude de phase II de tasquinimod dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPC) chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

- Le 21 mai 2012 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé que le recrutement de l'étude pivotale, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle de phase III avec le tasquinimod (TASQ) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPC, castrate-resistant prostate cancer) a atteint l'inclusion de 600 patients, la moitié de l'objectif prévu. Un paiement d'étape de 10 millions d'euros a été versé par Ipsen à Active Biotech.
- Le 4 juin 2012 – Active Biotech et Ipsen ont présenté, dans le cadre du « Congrès annuel de l'ASCO 2012 » qui se tenait à Chicago (États Unis), les données de survie globale (SG) de l'étude de phase II sur le tasquinimod dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (castration resistant prostate cancer, CRPC) chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie.
- Le 29 juin 2012 – Ipsen a annoncé que son partenaire Teijin a obtenu du Ministère de la santé japonais (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® 60/90/120 mg pour injection s.c. (acétate de lanréotide). Au Japon, Somatuline® est indiqué pour le traitement de l'hypersécrétion de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 (somatomédine-C) et pour les symptômes cliniques qui en découlent au cours 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). Somatuline® sera commercialisé sous une nouvelle présentation, dont les améliorations consistent en une seringue préremplie, qui évite d'avoir à reconstituer le produit et une aiguille rétractable qui augmente la sécurité pour les personnels soignants.
- Le 10 juillet 2012 – Ipsen a annoncé que son partenaire Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) a été averti par les autorités réglementaires américaines (FDA, Food and Drug Administration) que les deux essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de l'IB1001 ont été suspendus. Au cours d'évaluations de laboratoire réalisées dans le cadre des essais cliniques de phase III en cours, Inspiration a observé et signalé à la FDA, qu'il existait une tendance montrant qu'une plus grande proportion de patients traités par IB1001 développait une réponse positive au test d'anticorps à la protéine CHO (ovaire de hamster chinois, Chinese Hamster Ovary), la protéine de la cellule hôte (host cell protein, HCP) du produit. Au total, 86 patients souffrant d'hémophilie B ont reçu de l'IB1001 dans les études cliniques, et à ce jour, aucun événement indésirable (réaction anaphylactique ou autre réaction allergique grave, et syndrome néphrotique) lié au développement des anticorps à la protéine CHO n'a été rapporté. En outre, aucun lien entre le développement d'anticorps à la protéine CHO et le développement d'anticorps au facteur IX n'a été établi.
- Le 11 juillet 2012 – Ipsen a annoncé sa décision de maintenir le site industriel de Dreux dans le périmètre de son activité. En effet, les perspectives d'évolution de la médecine générale à l'international, renforcées par des volumes de production plus importants que prévus sur ce site depuis le début d'année, ont convaincu Ipsen de conserver le site industriel de Dreux.
- Le 21 août 2012 – Ipsen a annoncé la renégociation de son accord de partenariat stratégique, signé en 2010, avec Inspiration Biopharmaceuticals, Inc. pour le développement et la commercialisation du portefeuille de produits recombinants d'Inspiration : OBI-1, un facteur VIII recombinant porcin (rpFVIII) en développement pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A acquise et d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs, et IB1001, un facteur IX recombinant (rFIX) destiné au traitement et à la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B. Le nouvel accord vise à mettre en place une structure de partenariat effective dans laquelle Ipsen obtient les droits commerciaux sur des territoires clés. Inspiration demeure néanmoins responsable du développement d'OBI-1 et d'IB1001 au niveau mondial. Dans le cadre de cette renégociation, Ipsen a versé à Inspiration 30,0 millions de dollars (approximativement 24,0 millions d'euros selon le taux de change en vigueur). Ipsen s'engage à verser à Inspiration des paiements d'étapes pouvant s'élever à un montant total, incluant ce versement, de 200 millions de dollars, dont 27,5 millions de dollars sont liés à la réalisation d'étapes réglementaires et le reste au succès d'étapes commerciales.

- Le 10 septembre 2012 – Ipsen a annoncé avoir réussi à maintenir l'offre pour le marché américain d'Increlex[®] (IGF-1), indiqué dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1, en dépit de retards dans l'approbation du site de production. Increlex[®] est un médicament essentiel pour le traitement des patients avec un déficit primaire sévère en IGF-1 répondant ainsi à un besoin médical important. En conséquence, Ipsen a travaillé étroitement avec l'agence réglementaire américaine (Food and Drug Administration, FDA) pour maintenir l'offre du produit.
- Le 1^{er} octobre 2012 – Active Biotech et Ipsen ont présenté, à l'occasion du congrès scientifique de l'ESMO (European Society for Medical Oncology : société européenne d'oncologie médicale) qui s'est tenu à Vienne du 28 septembre au 2 octobre, un nouvel ensemble de données sur les biomarqueurs issu de l'étude de phase II sur le tasquinimod déjà réalisée portant sur la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (castrate resistant prostate cancer, CRPC) chez des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie.
- Le 3 octobre 2012 – Ipsen et Active Biotech ont annoncé le début d'une nouvelle phase II de preuve de concept, évaluant l'activité du tasquinimod chez les patients souffrant de cancer métastatique avancé de la prostate résistant à la castration. L'étude vise à établir l'efficacité du tasquinimod dans le cadre d'un traitement de maintenance thérapeutique chez les patients souffrant d'un cancer métastatique avancé de la prostate résistant à la castration n'ayant pas progressé après une première ligne d'une chimiothérapie à base de docetaxel.
- Le 3 octobre 2012 – Ipsen a annoncé qu'Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) n'avait pas levé de fonds externes à l'échéance contractuelle du 30 septembre 2012. Ipsen est ainsi libéré de son engagement à verser 12,5 millions de dollars supplémentaires en échange d'actions Inspiration. Les parties continuent d'étudier diverses options.
- Le 19 octobre 2012 – Ipsen a annoncé le lancement prochain d'un nouvel essai clinique de phase II de preuve de concept évaluant tasquinimod dans quatre différents types de cancers. L'étude évaluera la tolérance et l'efficacité de tasquinimod chez des patients présentant des tumeurs avancées ou métastatiques hépatiques, ovariennes, rénales et gastriques progressant malgré un traitement anti-tumoral standard.
- Le 31 octobre 2012 – Ipsen a annoncé qu'Inspiration Biopharmaceuticals Inc. (Inspiration) avait initié un plan de réorganisation volontaire de ses activités sous le régime du Chapitre 11 du code des faillites américain. Inspiration a déposé cette demande le 30 octobre 2012 auprès du tribunal des faillites de Boston, Massachusetts (Etats-Unis). Dans ce cadre, Inspiration a sollicité l'accord du tribunal des faillites sur les modalités détaillées de la vente aux enchères de ses actifs à un tiers acquéreur. Les actifs d'Inspiration comprennent notamment les droits commerciaux d'OBI-1, un facteur VIII recombinant d'origine porcine (rpFVIII) pour le traitement de l'hémophilie A avec inhibiteurs, et d'IB1001, un facteur IX recombinant (rFIX) pour le traitement de l'hémophilie B. Ipsen, qui détient des obligations convertibles d'Inspiration pour un montant d'environ 200 millions de dollars, est le seul créancier senior d'Inspiration. Ipsen a accepté d'inclure ses actifs en hémophilie dans le processus de vente sous réserve de certaines conditions. Ces actifs comprennent les droits commerciaux d'OBI-1 et d'IB1001 ainsi que le site industriel de Milford (Massachusetts, Etats-Unis) où OBI-1 est produit.
- Le 20 novembre 2012 – Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals, Inc. (Inspiration) ont annoncé qu'Inspiration a reçu la désignation de "Fast Track" (procédure de revue accélérée) par les agences réglementaires américaines (FDA) pour l'OBI-1 dans le traitement de l'hémophilie acquise de type A. La procédure accélérée est une désignation que la FDA réserve aux médicaments destinés au traitement des maladies graves pouvant répondre à un besoin médical non satisfait. La procédure accélérée est conçue pour faciliter le développement et accélérer l'examen des nouveaux médicaments. La demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure accélérée peut faire l'objet d'une évaluation prioritaire («priority review»), ce qui implique un délai d'examen ramené à huit mois. Inspiration prévoit de déposer la demande d'autorisation de mise sur le marché à la FDA aux Etats-Unis au premier semestre 2013.
- Le 3 décembre 2012 – Ipsen et Galderma, l'un des premiers laboratoires de dermatologie au plan mondial, ont annoncé l'extension de leur collaboration pour la promotion et la distribution de Dysport[®], la toxine botulique de type A d'Ipsen, dans les indications esthétiques. Les deux sociétés ont renouvelé leur collaboration au Brésil et en Argentine et ont étendu leur partenariat à l'Australie où Galderma dispose des droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport[®]. Les deux

sociétés ont également signé un accord de copromotion en Corée du Sud selon lequel Galderma et Ipsen assureront conjointement la promotion de Dysport[®] et de Restylane[®].

- Le 10 décembre 2012 – Active Biotech et Ipsen ont annoncé que le recrutement de l'étude clinique de phase III avec tasquinimod, une nouvelle molécule dans le traitement du cancer de la prostate, a été achevé avec plus de 1200 patients randomisés conformément au protocole clinique. Ceci entraîne un paiement d'étape de 10 millions d'euros par Ipsen à Active Biotech.
- Le 18 décembre 2012 – Oncodesign, une entreprise spécialisée dans la découverte de médicaments et fournisseur de services d'évaluation pharmacologique en oncologie, et le Laboratoire de Neurobiologie et de Thérapie Génique (LNGT) du département de Neurosciences de l'Université Catholique (UC) de Louvain, un groupe académique expert étudiant les rôles de LRRK2 et de la α -Synucléine dans la maladie de Parkinson et dirigé par le Professeur Veerle Baekelandt, ont annoncé s'associer dans un partenariat de recherche. Cette collaboration vise à évaluer, dans un panel de modèles pharmacologiques de la maladie de Parkinson, les molécules identifiées par la technologie Nanocyclix[®] dans le cadre du programme LRRK2 d'Oncodesign, mené en partenariat avec Ipsen depuis janvier 2012.

Après le 31 décembre 2012, 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[®] 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, Etats-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.

Mesures administratives

Dans un contexte de crises 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 affectent les ventes et la rentabilité du Groupe en 2012. En outre, certaines mesures instaurées en 2011 ont continué d'impacter les comptes du Groupe, par comparaison d'une année sur l'autre.

Mesures affectant l'exercice 2012

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

- En France, les autorités françaises de santé ont imposé une baisse de prix de 3,5% sur le Forlax[®] le 1^{er} octobre 2011 et de 15,0% sur Nisis[®]/Nisisco[®] le 14 novembre 2011. Au 1^{er} janvier 2012, le prix de Décapeptyl[®] a été réduit de 3,0% pour les formulations 3 mois et 6 mois alors que le prix d'Adroavance[®] a été réduit de 33,0%. Au 1^{er} mars 2012, Tanakan[®] a été déremboursé en France. Une taxe additionnelle sur les dépenses de promotion de 0,6% a également été introduite. En outre, les ventes de Nisis[®]/Nisisco[®] et de Forlax[®] ont été négativement affectées par une circulaire du mois de juillet 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 ;
- A compter du 1^{er} novembre 2011, l'Espagne a augmenté la taxe sur les ventes de 7,5% (introduite en juin 2010) à 15,0% pour les produits mis sur le marché depuis plus de 10 ans et qui n'ont pas de générique ou de biosimilaire en Espagne. Par ailleurs, Tanakan[®] a été déremboursé le 1^{er} septembre 2012.

Dans les Autres Pays Européens :

- En Belgique, depuis le 1^{er} avril 2012, dès l'introduction d'un générique ou d'un « hybride », les produits sont regroupés par principes actifs indépendamment de leur forme galénique et subissent une baisse de prix au maximum de 31,0% ;
- Depuis le 1^{er} janvier 2012, la Pologne a mis en place une nouvelle loi sur la réforme du système de remboursement incluant un système de taxe sur chiffre d'affaires en cas de dépassement budgétaire ainsi qu'une taxe sur les industriels de la santé pour financer les études cliniques. Les marges réglementées ont également été réduites. En conséquence, les prix de Décapeptyl[®] et Somatuline[®] ont tous deux été réduits de 3,0% au 1^{er} janvier 2012 ;
- La Grèce a voté des mesures visant à faire baisser les dépenses pharmaceutiques. Les mesures phares incluent une augmentation des remises aux grossistes et pharmacies de 9,0% (précédemment 4,0% avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2012), une obligation de prescrire des médicaments portant une "dénomination commune internationale" (DCI) par le biais d'un outil de prescription électronique, et l'introduction d'une contribution financière des laboratoires pharmaceutiques en cas de dépassement des dépenses de santé publique ;
- Le Portugal a mis en place en 2011 un système électronique incitant la prescription du produit le moins cher (y compris les génériques) avec l'introduction de nouveaux pays dans la composition du panier du Système du Prix de Référence International, dont l'Espagne, la France et la Slovaquie. Pour 2013, de nouvelles mesures ont déjà été annoncées : baisse de prix de 6,0% sur tous les médicaments et la participation de l'industrie pharmaceutique à la diminution des dépenses de santé par la création d'un fonds de provision à hauteur de 2,0% du chiffre d'affaires de chaque laboratoire ;
- En Hongrie, une taxe additionnelle de 10,0% sur les ventes, en plus des 20,0% déjà existants, a été introduite le 1^{er} août 2012, touchant toutes les formulations de Somatuline[®] ;

- En République Tchèque, la TVA sur les médicaments a augmenté de 9,0% à 14,0% en janvier 2012.

Dans le Reste du Monde :

- La Chine est en cours de finalisation d'un Système du Prix de Référence International prenant en compte les prix d'une dizaine de pays incluant les Etats-Unis, la France, l'Allemagne, la Corée du Sud et le Japon ;
- En janvier 2011, l'Algérie a mis en œuvre un système de prix de référence par classe thérapeutique. Un alignement potentiel du prix de Décapeptyl[®] sur le prix du GnRH le plus bas semble imminent ;
- En Corée, dans le cadre de la réglementation sur le contrôle des volumes en vigueur depuis novembre 2011, le prix de Diphereline[®] 11,25mg a été réduit de 4,5% au 1er septembre 2012.

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 après 2012. Il est aussi noté une utilisation plus répandue des Evaluations des Technologies de Santé (HTA, Health Technology Assessment) dans les décisions de prix et de remboursement dans un certain nombre de pays dans le monde, dont certains pays émergents et d'Europe de l'Est.

Mesures pouvant avoir un impact au-delà de l'exercice 2012

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

- Le Ministre de la Santé espagnol a aussi confirmé une baisse de 14,0% du budget des dépenses de santé en 2012. Le nouveau Décret Royal publié en avril 2011 prévoit, pour les molécules mises sur le marché depuis plus de 10 ans dans l'union européenne, un regroupement par principe actif et un alignement du prix sur le dosage journalier le plus bas. Le co-paiement des patients sera également revu périodiquement ;
- En France, l'assiette de la Taxe promotionnelle a été considérablement étendue (communication institutionnelle, congrès), par un décret publié en décembre 2012, avec un impact rétroactif sur l'année ;
- En Italie, le plafond des dépenses hospitalières a été augmenté de 2,4% à 3,5%, avec une prise en charge d'un éventuel dépassement par l'industrie pharmaceutique à hauteur de 50,0% ;

Dans les Autres Pays Européens :

- En Grèce, une nouvelle liste de prix a été publiée en novembre 2011 basée sur la moyenne des trois plus bas prix parmi les pays de l'Europe des 27, ainsi que des prix de remboursement de référence basés sur le plus bas prix de la classification ATC4 et des changements dans les co-paiements. Ils devraient entrer en vigueur début 2013 ;
- En Belgique, le système de référencement de prix européen a été mis à jour avec de nouvelles règles et un panier de 6 pays (France, Allemagne, Pays-Bas, Autriche, Irlande et Finlande) ; il sera mis en application en avril 2013 ;
- Dans le cadre de sa réforme de santé, les autorités de santé russes considèrent une évolution de la méthodologie de fixation des prix des médicaments de première nécessité (Essential Drug List ou EDL). Les prix des produits sur cette liste devraient être établis selon la moyenne pondérée des prix de tous les médicaments avec la même "dénomination commune internationale" (DCI) ;

Dans le Reste du Monde :

- En Colombie, un nouveau Système de Prix de Référence International est attendu au second semestre 2012 ainsi qu'un dispositif de remboursement maximal appliqué aux médicaments ayant des prix élevés en Colombie. Ainsi, le prix de Somatuline[®] risque de subir une baisse autoritaire de l'ordre de 40%-50% par rapport à son niveau de prix actuel ;
- Douze pays d'Amérique Latine (Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Equateur, Guyane, Paraguay, Pérou, Surinam, Uruguay et Venezuela) se sont accordés pour créer une base de prix régional dans la perspective d'harmoniser les prix des médicaments. Le lancement et les impacts ne sont pas encore connus à ce jour ;
- En Corée du Sud, les accords prix volumes négociés en 2011, ayant entraîné la baisse des prix de Décapeptyl[®] et de Dysport[®] de 7,0%, continueront d'avoir des impacts à la baisse sur 2013 avec une nouvelle réduction de prix de 7,5%.

Comparaison des ventes consolidées des quatrièmes trimestres et des années complètes de 2012 et 2011

Répartition géographique du chiffre d'affaires

Pour les quatrièmes trimestres et années complètes 2012 et 2011, la répartition géographique du chiffre d'affaires du Groupe se présente comme suit :

(en millions d'euros)	4 ^e Trimestre			12 Mois			
	2012	2011	% Variation	2012	2011	% Variation	% Variation hors effets de change
France	58,7	72,4	-18,9%	246,3	292,9	-15,9%	-15,9%
Royaume-Uni	14,7	12,6	16,8%	56,6	46,3	22,2%	14,1%
Espagne	14,0	14,4	-3,0%	56,8	59,2	-4,0%	-4,0%
Allemagne	19,6	18,2	7,2%	77,0	63,7	20,9%	20,9%
Italie	18,3	18,8	-2,4%	81,7	79,9	2,3%	2,3%
Principaux pays d'Europe de l'Ouest	125,2	136,4	-8,2%	518,5	542,0	-4,3%	-4,9%
Europe de l'Est	43,6	38,3	13,8%	169,1	151,2	11,8%	11,4%
Autre Europe	33,1	30,0	10,2%	136,9	128,4	6,7%	5,1%
Autres pays d' Europe	76,7	68,4	12,2%	306,0	279,6	9,5%	8,5%
Amérique du Nord	18,2	18,4	-0,9%	72,8	65,7	10,8%	2,3%
Asie	43,2	37,3	15,7%	167,3	138,3	21,0%	12,7%
Autre reste du monde	31,6	35,4	-10,8%	154,8	134,2	15,4%	15,8%
Reste du Monde	74,7	72,7	2,8%	322,2	272,5	18,2%	14,1%
Chiffre d'affaires Groupe	294,9	295,8	-0,3%	1 219,5	1 159,8	5,1%	3,3%
Dont : Chiffre d'affaires total médicaments	288,2	287,9	0,1%	1 187,0	1 127,9	5,2%	3,4%
Activités liées aux médicaments*	6,6	7,9	-16,1%	32,5	31,9	1,9%	0,7%

* Principes actifs et matières premières

Au quatrième trimestre 2012, les ventes dans les **Principaux pays d'Europe de l'Ouest** se sont élevées à 125,2 millions d'euros, en baisse de 8,2% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes dans les Principaux pays d'Europe de l'Ouest se sont élevées à 518,5 millions d'euros, en baisse de 4,9% d'une année sur l'autre hors effets de change¹. La croissance dynamique des ventes en volume 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 et des mesures administratives en Espagne, décrites ci-dessous. En conséquence, les ventes dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest ont représenté 42,5% des ventes totales du Groupe à fin 2012, comparées à 46,7% un an plus tôt.

France – Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires a atteint 58,7 millions d'euros, en baisse de 18,9% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes se sont élevées à 246,3 millions d'euros, en baisse de 15,9% d'une année sur l'autre, pénalisées par l'accélération du déclin des ventes de produits de médecine générale. Malgré la forte croissance en volume des produits de médecine de spécialité (essentiellement Somatuline[®], NutropinAq[®] et le lancement d'Hexvix[®]), les ventes ont été affectées par le déclin des ventes de Nisis[®] et Nisisco[®] à la suite d'une baisse de prix de 15% et l'arrivée de plusieurs génériques en novembre 2011 et par le recul des ventes de Tanakan[®] consécutif au déremboursement du produit intervenu le 1^{er} mars 2012. De plus, les ventes de Nisis[®] et Nisisco[®] et de Forlax[®] ont été négativement affectées depuis juillet par le

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

durcissement de la Règle dite du « Tiers-Payant », selon laquelle le patient avance dorénavant le paiement pour un médicament princeps et n'est remboursé que plus tard. Ceci a déclenché une augmentation soudaine et sans précédent de la pénétration des génériques. En conséquence, les ventes des produits de médecine générale en France ont décliné de 29,7% d'une année sur l'autre. Le poids relatif de la France dans les ventes consolidées du Groupe a continué à décroître, représentant désormais 20,2% des ventes totales du Groupe, contre 25,3% un an plus tôt.

Royaume-Uni – Au quatrième trimestre 2012, les ventes se sont élevées à 14,7 millions d'euros, en hausse de 16,8% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes se sont élevées à 56,6 millions d'euros, en hausse de 14,1% hors effets de change¹, portées par une très forte croissance à deux chiffres de Decapeptyl[®] et une croissance soutenue de Somatuline[®] et de Dysport[®]. Les ventes ont également bénéficié d'une base de comparaison favorable liée à des provisions enregistrées en 2011 au titre du PPRS (Pharmaceutical Price Régulation Scheme). Retraitées de cet effet de base, les ventes sur l'année ont progressé de 11,0%. Sur la période, le Royaume-Uni a représenté 4,6% des ventes totales du Groupe contre 4,0% en 2011.

Espagne – Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires a atteint 14,0 millions d'euros, en baisse de 3,0% d'une année sur l'autre. En 2012, le chiffre d'affaires a atteint 56,8 millions d'euros, en baisse de 4,0% d'une année sur l'autre, pénalisé par l'augmentation de la taxe sur les ventes, augmentée de 7,5% à 15,0% le 1^{er} Novembre 2011. De plus, le marché pharmaceutique espagnol s'est significativement ralenti durant l'été, enregistrant une décroissance à deux chiffres d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes en Espagne ont représenté 4,7% des ventes totales du Groupe, contre 5,1% un an plus tôt.

Allemagne – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 19,6 millions d'euros, en hausse de 7,2% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes se sont élevées à 77,0 millions d'euros, en hausse de 20,9% d'une année sur l'autre, portées par la forte croissance en volume de Somatuline[®], le lancement d'Hexvix[®] en novembre 2011 et des activités liées aux médicaments². Sur l'année 2012, les ventes en Allemagne ont représenté 6,3% des ventes totales du Groupe, contre 5,5% un an plus tôt.

Italie – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 18,3 millions d'euros, en baisse de 2,4% d'une année sur l'autre. En 2012, le chiffre d'affaires s'est établi à 81,7 millions d'euros, en hausse de 2,3% d'une année sur l'autre, porté par la bonne performance de Somatuline[®], partiellement compensée par Dysport[®] soumis à une forte pression compétitive et par le recul des ventes de Forlax[®] à la suite du changement de modèle de distribution dans le pays. L'Italie a représenté 6,7% des ventes consolidées du Groupe à la fin de l'année 2012 contre 6,9% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires généré dans les **Autres pays d'Europe** a atteint 76,7 millions d'euros, en hausse de 12,2% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 306,0 millions d'euros, en hausse de 8,5% hors effets de change¹. Ces ventes sont principalement tirées par la Russie où la bonne performance des produits de médecine de spécialité et de Tanakan[®] ont plus que compensé un effet de déstockage sur Smecta[®] à la suite du réenregistrement du produit en 2011. Sur la période, la Pologne, les Pays-Bas, l'Ukraine et la Belgique ont aussi contribué à la croissance des volumes. En 2012, les ventes dans la région ont représenté 25,1% des ventes consolidées du Groupe, contre 24,1% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires généré en **Amérique du Nord** s'est établi à 18,2 millions d'euros, en léger repli de 0,9% d'une année sur l'autre ou en croissance de 7,8% retraité des ventes d'Apokyn[®] en 2011. En 2012, le chiffre d'affaires s'est élevé à 72,8 millions d'euros en hausse de 2,3% hors effets de change¹. En novembre 2011, Ipsen a vendu ses droits de développement et de promotion pour Apokyn[®] en Amérique du Nord. En conséquence, Ipsen a cessé de commercialiser Apokyn[®] à compter du 30 novembre 2011. Retraitées des ventes d'Apokyn[®], les ventes en Amérique du Nord sont en hausse de 11,5% d'une année sur l'autre, portées par la fourniture importante de

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

² Principes actifs et matières premières

Dysport® à Medisis dans l'indication esthétique, par la pénétration continue de Somatuline® en acromégalie et la croissance de Dysport® dans le traitement de la dystonie cervicale. Les ventes en Amérique du Nord ont représenté 6,0% des ventes consolidées du Groupe contre 5,7% un an plus tôt.

Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires généré dans le **Reste du Monde** a atteint 74,7 millions d'euros, en hausse de 2,8% d'une année sur l'autre, malgré une base de comparaison défavorable liée à un effet de stockage en Algérie au quatrième trimestre 2011 ainsi que par un déstockage de Dysport® au quatrième trimestre 2012 en Amérique Latine. En 2012, les ventes ont atteint 322,2 millions d'euros, en hausse de 18,2% d'une année sur l'autre ou en hausse de 14,1% hors effets de change¹, tirées par une forte croissance en volume en Chine, en Colombie, au Vietnam, en Australie, au Brésil et au Mexique. En 2012, les ventes dans le Reste du Monde ont continué de progresser pour atteindre 26,4% des ventes consolidées du Groupe, contre 23,5% un an plus tôt.

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

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 2012 et 2011 :

(en millions d'euros)	4e Trimestre			12 Mois			
	2012	2011	% Variation	2012	2011	% Variation	% Variation hors effets de change
Uro-oncologie	77,9	73,4	6,0%	318,7	285,0	11,8%	9,6%
dont Hexvix®	3,3	1,3	160,6%	12,3	1,3	857,7%	857,7%
dont Decapeptyl®	74,5	72,2	3,3%	306,4	283,6	8,0%	5,9%
Endocrinologie	77,7	63,4	22,4%	307,6	264,4	16,3%	13,5%
dont Somatuline®	57,3	45,4	26,1%	225,7	188,4	19,8%	17,1%
dont NutropinAq®	13,9	12,3	13,3%	53,6	50,9	5,4%	4,5%
dont Increlex®	6,5	5,8	12,9%	28,3	25,2	12,2%	5,1%
Neurologie	54,7	56,7	-3,4%	236,2	210,1	12,4%	10,8%
dont Dysport®	54,7	55,2	-0,8%	236,1	204,6	15,4%	13,9%
dont Apokyn®	0,0	1,5	-100,0%	0,1	5,5	-97,9%	-98,0%
Médecine de Spécialité	210,3	193,6	8,6%	862,5	759,4	13,6%	11,3%
Gastro-entérologie	52,7	50,8	3,9%	199,9	193,7	3,2%	0,8%
dont Smecta®	30,0	25,8	16,3%	113,5	102,3	10,9%	6,6%
dont Forlax®	9,3	10,8	-13,6%	38,7	41,4	-6,5%	-7,4%
Troubles Cognitifs	17,2	25,8	-33,2%	79,0	96,4	-18,0%	-18,5%
dont Tanakan®	17,2	25,8	-33,2%	79,0	96,4	-18,0%	-18,5%
Cardio-vasculaire	4,2	12,5	-66,3%	32,4	62,1	-47,8%	-47,8%
dont Nisis® & Nisisco®	1,5	9,6	-84,2%	18,2	45,9	-60,4%	-60,4%
dont Ginkor®	2,3	2,4	-2,9%	11,9	12,7	-6,9%	-6,9%
Autres médicaments	3,8	5,2	-27,7%	13,2	16,3	-19,1%	-19,1%
dont Adroavance®	2,9	3,9	-26,7%	11,5	12,8	-10,3%	-10,3%
Médecine Générale	78,0	94,3	-17,3%	324,6	368,5	-11,9%	-13,2%
Chiffre d'affaires total médicaments	288,2	287,9	0,1%	1 187,0	1 127,9	5,2%	3,4%
Activités liées aux médicaments*	6,6	7,9	-16,1%	32,5	31,9	1,9%	0,7%
Chiffre d'affaires Groupe	294,9	295,8	-0,3%	1 219,5	1 159,8	5,1%	3,3%

* Principes actifs et matières premières

Au quatrième trimestre 2012, les ventes de **médecine de spécialité** ont atteint 210,3 millions d'euros, en hausse de 8,6% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 862,5 millions d'euros, en hausse de 13,6% d'une année sur l'autre ou en hausse de 11,3% hors effets de change¹. Les ventes en endocrinologie, en neurologie et en uro-oncologie ont augmenté respectivement de 13,5%, 10,8% et 9,6% hors effets de change¹. En 2012, le poids relatif des produits de spécialité a continué de progresser pour atteindre 70,7% des ventes totales du Groupe, comparé à 65,5% un an plus tôt.

En uro-oncologie, les ventes de **Decapeptyl®** ont atteint 74,5 millions d'euros au quatrième trimestre 2012, en hausse de 3,3% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 306,4 millions d'euros, en hausse de 5,9% hors effets de change¹, portées notamment par les bonnes performances de la Chine, du Royaume-Uni, de la Pologne et de la Russie. En outre, le 27 septembre 2011, Ipsen a acquis les droits d'Hexvix®, le premier médicament enregistré et commercialisé pour améliorer la

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze mois de 2012

détection du cancer de la vessie. En 2012, les ventes d'**Hexvix**[®] se sont élevées à 12,3 millions d'euros, principalement générées en Allemagne. Les ventes en uro-oncologie ont représenté 26,1% des ventes totales du groupe, contre 24,6% un an plus tôt.

En endocrinologie, les ventes ont continué de progresser, atteignant 77,7 millions d'euros au quatrième trimestre 2012, en hausse de 22,4% d'une année sur l'autre. Sur l'année, les ventes se sont élevées à 307,6 millions d'euros, en hausse de 13,5% hors effets de change¹, représentant 25,2% des ventes totales du Groupe, contre 22,8% un an plus tôt.

Somatuline[®] – Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires a atteint 57,3 millions d'euros, en hausse de 26,1%. Sur l'année 2012, le chiffre d'affaires de Somatuline[®] a atteint 225,7 millions d'euros, en hausse de 17,1% d'une année sur l'autre hors effets de change¹, porté par une forte croissance en Amérique du Nord (16,8% hors effets de change¹) et par une croissance soutenue en France, en Allemagne, en Pologne, en Italie, en Belgique, au Pays-Bas et en Colombie.

NutropinAq[®] – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 13,9 millions d'euros, en hausse de 13,3% d'une année sur l'autre. Sur l'année 2012, les ventes de NutropinAq[®] ont atteint 53,6 millions d'euros, en hausse de 4,5% hors effets de change¹, portées notamment par la bonne performance des Principaux pays d'Europe de l'Ouest.

Increlex[®] – Au quatrième trimestre 2012, les ventes se sont élevées à 6,5 millions d'euros, en hausse de 12,9% d'une année sur l'autre. Les ventes d'Increlex[®] en 2012 se sont élevées à 28,3 millions d'euros, en hausse de 5,1% hors effets de change¹, bénéficiant en Amérique du Nord de la reconnaissance du statut pédiatrique d'Increlex[®] par le Center for Medicare and Medicaid Services (CMS ou le centre pour assistance médicale et services de caisse d'assurance maladie américain) entraînant un rabais inférieur (de 17% au lieu de 23%).

En neurologie, les ventes ont atteint 54,7 millions d'euros au quatrième trimestre 2012, en baisse de 3,4% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 236,2 millions d'euros, en hausse de 10,8% hors effets de change¹. Retraitées des ventes d'Apokyn[®], produit qu'Ipsen a cessé de commercialiser à compter du 30 novembre 2011, les ventes ont progressé de 13,8% hors effet de change¹ sur l'année 2012. Les ventes en neurologie ont représenté 19,4% des ventes totales du Groupe, contre 18,1% un an plus tôt.

Dysport[®] – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 54,7 millions d'euros, en léger retrait de 0,8% d'une année sur l'autre, principalement pénalisées par une base de comparaison défavorable au quatrième trimestre 2011 en Russie. En 2012, les ventes ont atteint 236,1 millions d'euros, en hausse de 13,9% d'une année sur l'autre hors effets de change¹, portées par la forte croissance des ventes au Brésil, en Australie où le Groupe a signé en avril 2012 un accord de distribution avec Galderma et en Russie. Retraitées de cet effet de stockage, les ventes ont progressé de 13,0% hors effets de change¹. La croissance a également été portée par la fourniture du produit pour les indications esthétiques aux partenaires du Groupe, Medicis et Galderma.

Apokyn[®] – En novembre 2011, Ipsen a cédé les droits de développement et de commercialisation d'Apokyn[®] en Amérique du Nord à Britannia Pharmaceuticals. Ipsen a cessé de commercialiser Apokyn[®] à compter du 30 novembre 2011.

Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires des produits de **médecine générale** a atteint 78,0 millions d'euros, en baisse de 17,3% d'une année sur l'autre, pénalisé par un effet de déstockage sur Smecta[®] en Russie, par les conséquences du durcissement de l'environnement concurrentiel en France et par le renforcement de la mise en œuvre de la mesure dite du « tiers-payant » mentionnés ci-dessus. En 2012, le chiffre d'affaires s'est élevé à 324,6 millions d'euros, en baisse de 11,9% d'une année sur l'autre ou en baisse de 13,2% hors effets de change¹. Les ventes de médecine générale ont

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze premiers mois de 2012

² Principes actifs et matières premières

représenté 26,6% des ventes consolidées du Groupe en 2012, contre 31,8% un an auparavant. Les ventes de médecine générale en France ont représenté 38,1% des ventes totales de médecine générale du Groupe, contre 47,7% un an plus tôt.

En gastro-entérologie, les ventes se sont élevées à 52,7 millions d'euros au quatrième trimestre 2012, en hausse de 3,9% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes se sont élevées à 199,9 millions d'euros, en légère augmentation de 0,8% d'une année sur l'autre hors effets de change¹.

Smecta® – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 30,0 millions d'euros, en hausse de 16,3% d'une année sur l'autre. Les ventes de Smecta® sur l'année ont atteint 113,5 millions d'euros, en hausse de 6,6% d'une année sur l'autre hors effets de change¹, portées notamment par une bonne performance en Chine. Les ventes de Smecta® ont représenté 9,3% des ventes totales du Groupe au cours de la période comparées à 8,8% un an plus tôt.

Forlax® – Au quatrième trimestre 2012, les ventes ont atteint 9,3 millions d'euros, en baisse de 13,6% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 38,7 millions d'euros, en baisse de 7,4% hors effets de change¹ d'une année sur l'autre principalement en raison du durcissement de la Règle dite du « Tiers-Payant » depuis juillet en France (mentionnée plus haut). Les ventes ont également été négativement affectées par une base de comparaison défavorable en Algérie mentionné plus haut et par un changement de modèle de distribution en Italie et en Belgique. En 2012, la France a représenté 57,1% des ventes totales du produit, en hausse comparé à 55,5% un an plus tôt.

Dans le domaine du traitement des troubles cognitifs, les ventes de **Tanakan®** au quatrième trimestre 2012 ont atteint 17,2 millions d'euros, en baisse de 33,2% d'une année sur l'autre. En 2012, les ventes ont atteint 79,0 millions d'euros, en baisse de 18,5% hors effets de change¹, pénalisées par le déremboursement du produit en France le 1^{er} mars 2012, en Roumanie en mai 2012 et en Espagne en septembre 2012, malgré des ventes soutenues en Russie. En 2012, 32,9% des ventes de Tanakan® ont été réalisées en France, contre 48,9% un an plus tôt.

Dans le domaine cardio-vasculaire, au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires a atteint 4,2 millions d'euros, en baisse de 66,3% d'une année sur l'autre. En 2012, le chiffre d'affaires a atteint 32,4 millions d'euros, en baisse de 47,8% d'une année sur l'autre, principalement affecté par la baisse de prix de 15% de Nisis® et Nisisco®, l'arrivée de plusieurs génériques en novembre 2011, et par le durcissement de la mesure dite du « tiers-payant » décrite ci-dessus.

Les ventes des autres médicaments de médecine générale ont atteint 3,8 millions d'euros au quatrième trimestre 2012, en baisse de 27,7%. En 2012, les ventes ont atteint 13,2 millions d'euros, en baisse de 19,1% d'une année sur l'autre. Les ventes d'**Adroavance®**, en baisse de 10,3% d'une année sur l'autre, pénalisées par une baisse de prix de 33,0% au mois de janvier 2012 en France, ont contribué à hauteur de 11,5 millions d'euros.

Au quatrième trimestre 2012, le chiffre d'affaires des **Activités liées aux médicaments (principes actifs et matières premières)** a atteint 6,6 millions d'euros, en baisse de 16,1%. En 2012, le chiffre d'affaires a atteint 32,5 millions d'euros, en légère hausse de 0,7% hors effets de change¹.

¹ Les variations hors effet de change sont calculées en retraitant le chiffre d'affaires de l'année 2011 au taux moyen des douze premiers mois de 2012