



Takeda adquire ARIAD Pharmaceuticals

- *A aquisição amplia significativamente portfólio de Oncologia da Takeda*
- *A transação contribui para aumentar o lucro operacional subjacente do ano fiscal de 2018*
- *Reforça o compromisso da Takeda de desenvolver medicamentos para pacientes que precisam conviver com o câncer*

Destaques estratégicos

- Acordo altamente estratégico transforma o portfólio mundial de tratamentos oncológicos existentes e em desenvolvimento, avança no tratamento de tumores sólidos e reforça a capacidade atual em hematologia.
- A aquisição contribuirá para aumentar o lucro operacional subjacente do ano fiscal de 2018, gerando também crescimento das receitas (de imediato e em longo prazo).
- Entre os fatores que devem gerar valor atraente estão dois inovadores medicamentos, Iclusig[®] (ponatinib) e brigatinib, e ainda uma promissora linha de produtos em fase inicial de desenvolvimento, além de oportunidades de sinergias de custos.
- Iclusig é um produto comercializado globalmente, com potencial de crescimento contínuo de vendas.
- A aprovação de brigatinid nos Estados Unidos está prevista para o primeiro semestre de 2017, com expectativa de vendas de mais de US\$ 1 bilhão e potencial para se tornar o melhor inibidor de ALK (linfoma anaplásico) do mercado.
- A Takeda vai aproveitar e potencializar a atual plataforma de pesquisa e desenvolvimento de produtos da ARIAD
- A flexibilidade financeira da Takeda se mantém, sem qualquer impacto sobre a política de dividendos.



Cambridge, Massachusetts (EUA) e Osaka, Japão – 9 de janeiro de 2017.

A Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502) (“Takeda”) e ARIAD Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: Aria) (“ARIAD”) anunciaram hoje o acordo final pelo qual a Takeda comprará todas as ações em circulação da ARIAD pelo valor de US\$ 24 por ação à vista, correspondendo a um valor da empresa de aproximadamente US\$ 5,2 bilhões.

A negociação foi aprovada unanimamente pelos conselhos de administração das duas companhias e deve ser concluída até o final de fevereiro deste ano, sujeita a aprovações regulatórias e outras condições de praxe. A Sarissa Capital, proprietária de 6,6% das ações ordinárias da ARIAD, bem como cada um dos membros do conselho diretor da empresa, concordaram em vender suas ações à Takeda nos termos da oferta.

“A aquisição da ARIAD é uma oportunidade única, que vai nos permitir impactar positivamente a vida de um número ainda maior de pacientes em todo o mundo, bem como avançar em nossas prioridades estratégicas, além de gerar um retorno atraente para nossos acionistas”, comentou Christophe Weber, presidente e CEO da Takeda. “É um grande momento para a Takeda, pois com isso vamos ampliar nosso portfólio em hematologia e transformar nosso negócio global de tratamentos para tumores sólidos com a adição de duas terapias inovadoras.”

“É pouco comum surgirem oportunidades de adquirir terapias específicas tão complementares às nossas, e estamos muito entusiasmados com o potencial dessa transação vir a beneficiar nossos pacientes, acionistas e outras partes interessadas.”

Panis Panayiotopoulos, presidente e CEO da ARIAD, afirmou: “Estamos muito satisfeitos com nossa integração à Takeda. Por um lado, ela vai nos permitir acelerar nossa missão de descobrir, desenvolver e oferecer terapias específicas para pacientes com tipos raros de câncer; por outro, vai também



proporcionar retorno financeiro imediato e significativo a nossos acionistas, com uma expressiva bonificação paga à vista. Esta negociação tão produtiva é resultado do trabalho árduo e da dedicação da talentosa equipe de funcionários da ARIAD. Temos imenso respeito pela Takeda, e por já compartilharmos o compromisso com a inovação e a pesquisa, acredito que teremos uma transição tranquila.”.

“Esta transação é um ótimo resultado para os acionistas das duas empresas, ARIAD e Takeda. Somos duas companhias profundamente comprometidas em ajudar pacientes com câncer: contando agora com os talentos e recursos da Takeda combinados à expertise e profissionais da ARIAD, estou convencido que conseguiremos acelerar o avanço dos tratamentos para o câncer. Eu gostaria de aproveitar este momento para expressar minha mais profunda gratidão à equipe de gestão e a todos da ARIAD por sua incansável dedicação”, disse Alexander J. Denner, PhD, Presidente do Conselho da ARIAD.

Acordo altamente estratégico transforma o portfólio mundial de oncologia, prepara a expansão para novos tratamentos de tumores sólidos e reforça a capacidade atual da área de hematologia.

A aquisição da ARIAD traz duas terapias inovadoras que vão expandir e reforçar o atual portfólio de produtos de oncologia da Takeda. Brigatinib, um medicamento experimental, tem o potencial de oferecer uma terapia completa e diferenciada a um subgrupo geneticamente definido de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CNPC). A chegada de Iclusig vai ampliar o sólido portfólio de tratamentos em hematologia da Takeda, que passa a cobrir a leucemia mieloide crônica (LMC) e um subgrupo de leucemia linfóide aguda (LLA). Juntas, estas duas inovadoras terapias vão ajudar a Takeda a ter crescimento sustentável e de longo prazo na área de oncologia.

O histórico de sucesso da Takeda no lançamento de produtos de oncologia [ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin), NINLARO™ (ixazomib) e VELCADE®

(bortezomib) mostra que a empresa tem a experiência e expertise necessárias para lançar brigatinib de modo a assegurar alcance e visibilidade globais para este novo medicamento.

A aquisição vai aumentar o lucro operacional subjacente do ano fiscal de 2018 e gerar crescimento das receitas, tanto de imediato como em longo prazo.

A transação é uma oportunidade altamente interessante para os acionistas da Takeda. Além das receitas imediatas, tem um considerável potencial de gerar novas receitas em longo prazo, e as sinergias podem ajudar a reduzir custos.

Para 2016, a ARIAD projetou US\$ 170-180 milhões de receita para Iclusig, e a Takeda espera um significativo potencial de receitas de longo prazo com esses dois produtos principais.

A Takeda acredita que a aquisição da ARIAD aumentará o lucro operacional subjacente do ano fiscal de 2018, tendo um efeito basicamente neutro em 2017. O forte crescimento das receitas e redução de custos graças a sinergias devem compensar as despesas com vendas e marketing relacionadas ao lançamento de brigatinib.

Há várias oportunidades atraentes de geração de valor: dois inovadores medicamentos, Iclusig[®] (ponatinib) e brigatinib; uma linha muito interessante de produtos ainda em fase inicial de desenvolvimento, e oportunidades de sinergias de custos.

Iclusig, uma terapia já comercializada e com forte potencial de crescimento de vendas, traz retorno imediato. Brigatinib, um medicamento em fase experimental, com potencial de pico de vendas anuais de mais de US\$ 1 bilhão ao ano, vai gerar valor em longo prazo para a Takeda. A aprovação nos Estados Unidos está prevista para o primeiro semestre de 2017, e o pedido de registro em todo o mundo deve acontecer em seguida. Além de Iclusig e brigatinib, o comprometimento e a expertise da ARIAD na inibição específica da



quinase e sua sólida ciência translacional são outros fatores potenciais de ganhos no longo prazo.

A Takeda vai aproveitar a capacidade e a plataforma de Pesquisa e Desenvolvimento da ARIAD, absorvendo a maior parte dos custos dentro de seu próprio orçamento de P&D. As sinergias em Custos Gerais e de Administração devem ter sido plenamente exploradas até o ano fiscal de 2018.

Takeda mantém a flexibilidade financeira sem impacto na política de dividendos

A transação será garantida por um novo financiamento de mais de US\$ 4 bilhões, e o restante será coberto pelas reservas existentes. A relação dívida líquida/Ebitda para o ano fiscal de 2017 é estimada em aproximadamente 2,6 vezes, o que deve manter o grau de investimento da empresa. A transação não tem impacto sobre a política de distribuição de dividendos da Takeda.

Termos da negociação

Dentro da estrutura da aquisição, uma subsidiária da Takeda fará uma oferta pública de compra à vista de todas as ações em circulação da ARIAD; a fusão acontece em seguida. Eventuais ações remanescentes serão convertidas no direito de receber o mesmo valor de US\$ 24 por ação, como na oferta pública. A ARIAD passa a pertencer totalmente à Takeda, como subsidiária indireta.

A operação está sujeita à oferta de compra da maioria das ações da ARIAD em circulação, bem como a outras condições de praxe em fechamentos, incluindo o fim do período de carência de acordo com a lei Hart-Scott-Rodino (HSR), de 1976, e demais leis antitrustes válidas em jurisdições internacionais. A transação deve ser concluída até o final de fevereiro deste ano.

Takeda Pharmaceuticals USA, uma subsidiária da Takeda, designou Kiku Merger Co., Inc. para realizar a transação.

1	Proponente (comprador)	Kiku Merger Co., Inc.
2	Objeto da aquisição	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
3	Classe de ações a serem adquiridas	Ações ordinárias
4	Oferta de preço	US\$ 24 por ação
5	Montante da compra (Preço de oferta agregado)	Aproximadamente US\$ 5,4 bilhões (estimado) Valor aproximado calculado ao se multiplicar o número de ações da empresa adquirida (em base totalmente diluída) pelo preço oferecido por ação. Não inclui taxa de consultoria.
6	Pagamento	Cash (À vista) Garantida por novo financiamento de mais de US\$ 4 bilhões mais reservas existentes.
7	Período da oferta	De janeiro a fevereiro de 2017 **O período inicial da oferta tem início 10 dias úteis após a celebração do contrato com a ARIAD (datado 8 de janeiro de 2017, nos EUA), e se encerra 20 dias úteis após o início da oferta. Caso as condições de oferta pública não sejam cumpridas, o

	período será estendido, mas o novo prazo não poderá ultrapassar maio de 2017 (ou agosto de 2017, caso a aprovação antitruste não seja obtida).	
8	Número mínimo de ações negociadas	A consumação da oferta ocorrerá assim que a maioria das ações em circulação da companhia forem negociadas e outras condições de praxe sejam atendidas.
9	Consultor financeiro para a Takeda	Evercore Partners
10	Consultor jurídico para a Takeda	Cleary Gottlieb Steen & Hamilton LLP
11	Consultor financeiro para a ARIAD	J.P. Morgan Securities LLC, Goldman, Sachs & Co., Lazard
12	Consultor jurídico para a ARIAD	Paul, Weiss, Rifkind, Wharton & Garrison LLP

Informações gerais sobre a ARIAD

(1) Razão social	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
(2) Sede	Binney Street, 125, Cambridge, Massachusetts – 02142, EUA
(3) Representante	Paris Panayiotopoulos, President and Chief Executive Officer
(4) Atividade	A ARIAD Pharmaceuticals, Inc., sediada em Cambridge, Massachusetts, é uma empresa voltada à descoberta, desenvolvimento e comercialização de

	<p>terapias específicas para pacientes com tipos raros de câncer. A ARIAD tem como foco novos medicamentos para o tratamento de formas raras e agudas de leucemia, câncer de pulmão e outros cânceres raros. A empresa usa abordagens tecnológicas e estruturais para desenvolver drogas a partir de moléculas pequenas, que possam superar a resistência aos atuais medicamentos oncológicos.</p>		
(5) Capital	US\$ 1.339 milhões (capital integralizado em 31 de dezembro de 2015)		
(6) Data de constituição	Abril de 1991		
(7) Acionistas majoritários e percentual de participação	Wellington Management Group LLP	8,8%	
	FMR LLC	7,8%	
	Vanguard Group Inc.	6,8%	
	Outros		
(8) Relações com a Takeda	Relação de capital	Não aplicável	
	Relação de pessoal	Não aplicável	
	Relação de negócios	Não aplicável	
(9) Resultado operacional e condições financeiras nos últimos três anos (consolidado)			
Exercício	Ano fiscal encerrado	Ano fiscal encerrado	Ano fiscal encerrado

	em 31 de dezembro de 2013	em 31 de dezembro de 2014	em 31 de dezembro de 2015
Patrimônio Líquido (em milhares de dólares)	185.517	80.801	(103.141)
Total de Ativos (em milhares de dólares)	370.894	603.116	546.692
Patrimônio Líquido por Ação (US\$)	1,1	0,43	(0,55)
Receita (em milhares de dólares)	45.561	105.412	118.804
Resultado operacional (em milhares de dólares)	(273.566)	(160.195)	(217.276)
Prejuízo líquido (em milhares de dólares)	(274.158)	(162.602)	(231.156)
Prejuízo líquido por ação (US\$)	(1,49)	(0,87)	(1,23)

**Conforme relatório 13F. O percentual de ações é obtido pela divisão do número de participações (até o fim de setembro de 2016) pelo número total de ações em circulação da empresa alvo da aquisição.*

Mudança na propriedade antes e depois da aquisição

Cronograma

(1) Deliberação do conselho diretor	6 de janeiro de 2017
(2) Data de assinatura	8 de janeiro de 2017
(3) Início e liquidação da oferta pública de compra	De janeiro de 2017 a fevereiro de 2017 **O período inicial da oferta tem início 10 dias úteis após a celebração do contrato com a ARIAD (datado 8 de janeiro de 2017, nos EUA), e se encerra 20 dias úteis após o início da oferta. Caso as condições de oferta pública não sejam cumpridas, o período será estendido, mas o novo prazo não ultrapassará maio de 2017 (ou agosto de 2017, caso a aprovação antitruste não seja obtida)
(4) Conclusão da aquisição	Até o final de fevereiro de 2017 (estimado) *

**É necessário o cumprimento dos termos e condições da lei antitruste americana e de algumas outras condições de praxe para que a aquisição seja concluída.*

Perspectivas

Ano fiscal de 2016

Nesse momento, prevemos um impacto mínimo em Receitas Subjacentes e Lucro Operacional Subjacente. Sabemos que haverá despesas de transição e integração, no entanto, essas despesas não interferem no resultado do ano de 2016. O impacto financeiro será refletido em nossa previsão de resultados



consolidados e anunciado em nossa conferência de resultados do terceiro trimestre, em fevereiro de 2017.

Ano fiscal de 2017 e seguintes

Espera-se que a aquisição da ARIAD aumente o lucro operacional subjacente do ano fiscal de 2018, e que seu efeito geral seja neutro em 2017. O forte crescimento nos lucros e a redução de custos obtida com a sinergia compensarão as despesas de vendas e marketing previstas para o lançamento de brigatinib. As notas de orientação financeira, incluindo Lucro por Ação (EPS) para 2017, serão anunciadas em maio de 2017, quando divulgarmos os resultados do ano fiscal de 2016.

Sobre a Takeda Pharmaceutical Company

A Takeda Pharmaceutical Company Limited é uma empresa farmacêutica global movida por pesquisa e desenvolvimento e comprometida em oferecer a pacientes uma saúde melhor e um futuro mais brilhante, traduzindo ciência em medicamentos que transformam vidas. A Takeda concentra seus esforços de pesquisa e desenvolvimento nas áreas terapêuticas de oncologia, gastroenterologia e sistema nervoso central, além de vacinas. Suas atividades de P&D são conduzidas tanto internamente como em parcerias, visando estar sempre na vanguarda da inovação. Produtos inovadores, especialmente em oncologia e gastroenterologia, assim como nossa presença em mercados emergentes, impulsionam o crescimento da Takeda. Mais de 30 mil funcionários da empresa estão empenhados em melhorar a qualidade de vida dos pacientes, trabalhando com nossos parceiros da área da saúde em mais de 70 países. Mais informações sobre a Takeda estão disponíveis no site da empresa: www.takeda.com

Contatos para imprensa e investidores



Contato para Investidores da Takeda

Noriko Higuchi

noriko.higuchi@Takeda.com

+81 (0) 3-3278-2306

**Contato para Investidores da
ARIAD**

Manmeet Soni

manmeet.soni@ariad.com

617-503-7298

**Contato da Takeda para Jornalistas
fora do Japão**

Shawn Goodman

shawn.goodman@Takeda.com

+1-415-250-0766

**Contatos da ARIAD para
Jornalistas**

Steve Frankel, Jed Repko, Leigh
Parrish,

Joele Frank, Wilkinson Brimmer
Katcher

(212) 355-4449

Jornalistas do Japão

Tsuyoshi Tada

tsuyoshi.tada@Takeda.com

+81 (0) 3-3278-2417

Kal Goldberg, Finsbury

kal.goldberg@finsbury.com

+1-646-805-2005

Chris Ryall, Finsbury

chris.ryall@finsbury.com

+1-646-805-2078

Sobre os comprimidos de Iclusig® (ponatinib)

Iclusig é um inibidor de quinase. Seu alvo principal é a BCR-ABL, uma tirosina quinase anormal, que se manifesta na forma de leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfoblástica aguda com presença do cromossomo Filadélfia positivo (Ph + LLA). Iclusig foi desenvolvido pela ARIAD por meio de sua plataforma de criação de medicamentos que se baseia em estrutura e usa recursos computação, e visa especificamente inibir a atividade da BCR-ABL. Iclusig age não somente sobre a BCR-ABL nativa, mas também sobre suas isoformas cujas mutações as tornam resistentes ao tratamento, incluindo a mutação T315I, que tem sido associada à resistência a outros inibidores de tirosina quinases. Iclusig já foi aprovado nos Estados Unidos, União Europeia, Austrália, Suíça, Israel, Canadá e Japão.

Nos Estados Unidos, Iclusig é um inibidor de quinase indicado para:

- Tratamento de pacientes adultos em fase crônica (FC), acelerada (FA) ou blástica (aguda) (FB) da leucemia mieloide crônica (LMC) ou leucemia linfoblástica aguda com presença do cromossomo Filadélfia positivo (LLA-PH +), para quem nenhum outro inibidor de tirosina quinase (TKI) é indicado.
- Tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica com T315I positivo (fase crônica, acelerada ou blástica) ou T315I positivo e LLA-PH +.

Contraindicações

Contraindicações: Iclusig não é indicado nem recomendado para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados na fase crônica da LMC.

Informações de Segurança

Baseado no estudo de acompanhamento por 48 meses (N = 449) fase 2, salvo onde indicado.

INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA IMPORTANTE, INCLUINDO O AVISO DA EMBALAGEM: POSSIBILIDADE DE OCLUSÃO ARTERIAL, TROMBOEMBOLIA VENOSA, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E HEPATOTOXIDADE.

Para informações completas, veja a bula.

- Ocorreu oclusão arterial em pelo menos 35% dos pacientes tratados com Iclusig® (ponatinib), incluindo infarto fatal do miocárdio, acidente vascular cerebral, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro, doença vascular periférica grave e necessidade de procedimentos de revascularização urgentes. Pacientes com ou sem riscos cardiovasculares, incluindo aqueles com menos de 50 anos, sofreram problemas como esses. Interrompa ou abandone imediatamente a ingestão de Iclusig em caso de oclusão arterial. A decisão de reiniciar o tratamento com Iclusig deve levar em conta uma avaliação de risco-benefício.
- Tromboembolismo venoso ocorreu em 6% dos pacientes tratados com Iclusig. Monitore a presença de tromboembolismo. Considere modificar a dose de Iclusig ou descontinué-la em pacientes que desenvolverem tromboembolismo venoso grave.
- Insuficiência cardíaca, incluindo óbito, ocorreu em 9% dos pacientes tratados com Iclusig. Monitore a função cardíaca. Interrompa ou pare Iclusig na ocorrência de nova insuficiência cardíaca ou com seu agravamento.
- Hepatotoxicidade, insuficiência hepática e morte ocorreram em pacientes tratados com Iclusig. Monitore a função hepática. Interrompa Iclusig se houver suspeita de hepatotoxicidade.

Advertências e precauções

Oclusão arterial: As oclusões arteriais, incluindo infarto do miocárdio fatal, acidente vascular cerebral, estenose de grandes vasos arteriais do cérebro e doença vascular periférica grave ocorreram em pelo menos 35% dos pacientes das fases 1 e 2 de pesquisa clínica com Iclusig. Nos testes da Fase 2, 33% (150/449) dos doentes tratados com Iclusig tiveram um episódio de oclusão

arterial vascular cardíaco (21%), doença vascular periférica (12%) ou cerebrovascular (9%). Alguns pacientes tiveram mais de um tipo de problema. Eventos fatais e com risco de vida ocorreram 2 semanas depois do início do tratamento com doses de 15mg por dia. Iclusig também pode causar oclusão vascular recorrente ou em vários locais. Houve a necessidade de procedimentos de revascularização. O tempo médio de aparecimento dos primeiros eventos vasculares cardíacos, cerebrovasculares e arteriais foi de 193, 526 e 478 dias, respectivamente. Pacientes com e sem fatores de risco cardiovascular, alguns com idade igual ou superior a 50 anos, tiveram esses eventos. Os fatores de risco mais comuns observados nessas ocorrências foram hipertensão, hiperlipidemia e histórico de doença cardíaca. Os eventos oclusivos arteriais foram mais frequentes em pacientes mais idosos e naqueles com histórico de isquemia, hipertensão, diabetes ou hiperlipidemia. Em pacientes com propensão a desenvolver eventos oclusivos arteriais, interrompa ou pare Iclusig.

Tromboembolismo venoso: eventos tromboembólicos venosos ocorreram em 6% (25/449) dos pacientes tratados com Iclusig, com incidência de 5% (13/270 LMC-FC), 4% (3/85 LMC-FA), 10% 6/62 LMC-FB) e 9% (3/32 LLA-PH +). Os eventos incluíram: trombose venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebite superficial e trombose venosa da retina com perda de visão. Considere modificar a dose de Iclusig ou descontinué-la em doentes que desenvolverem tromboembolismo venoso grave.

Insuficiência cardíaca: insuficiência cardíaca fatal ou grave ou disfunção ventricular esquerda ocorreu em 6% dos pacientes tratados com Iclusig (29/449). Nove por cento dos doentes (39/449) tiveram algum grau de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda. Os eventos de insuficiência cardíaca mais frequentemente relatados foram insuficiência cardíaca congestiva e diminuição da fração de ejeção (14 pacientes cada, 3%). Monitore pacientes com sinais ou sintomas indicativos de insuficiência cardíaca e trate como clinicamente indicado, inclusive com a interrupção de Iclusig, se

for o caso. Considere descontinuar se houver insuficiência cardíaca grave.

Hepatotoxicidade: Iclusig pode causar hepatotoxicidade, incluindo insuficiência hepática e morte. Falência hepática fulminante seguida de morte ocorreu em um paciente dentro de uma semana do início Iclusig. Dois outros casos fatais de insuficiência hepática aguda também foram constatados. Os casos fatais ocorreram com pacientes com LMC-FB ou LLA-Ph +. Hepatotoxicidade grave ocorreu em todas as coortes da doença, com 11% (50/449) apresentando hepatotoxicidade grau 3 ou 4. As formas mais comuns de hepatotoxicidade foram aumento das enzimas alanina aminotransferase (ALT) ou a aspartato aminotransferase (ALT) (54% de todas os graus, 8% grau 3 ou 4, 5% não revertidas na última revisão), bilirrubina e fosfatase alcalina. Eventos hepatotóxicos foram observados em 29% dos pacientes. O tempo médio para o início da hepatotoxicidade foi de 3 meses. Monitore os testes da função hepática ao início do tratamento, e pelo menos mensalmente ou conforme indicado clinicamente durante todo o tratamento. Interrompa, reduza ou descontinue Iclusig conforme indicado clinicamente.

Hipertensão arterial: A elevação da pressão arterial sistólica ou diastólica (PA) durante o tratamento ocorreu em 68% (306/449) dos pacientes que tomaram Iclusig. Cinquenta e três pacientes (12%) apresentaram hipertensão sintomática como uma reação adversa grave, incluindo crise hipertensiva. Os pacientes podem necessitar de intervenção clínica urgente em caso de hipertensão associada com confusão mental, dor de cabeça, dor no peito ou falta de ar. Em pacientes com PA sistólica inicial <140 mmHg e PA diastólica basal <90 mmHg, 80% (229/285) apresentaram hipertensão resultante do tratamento; 44% (124/285) desenvolveram hipertensão de estágio 1, 37% desenvolveram hipertensão de estágio 2. Dos 132 pacientes com hipertensão de estágio 1 no início do estudo, 67% (88/132) desenvolveram hipertensão de estágio 2. Monitore e controle a elevação da pressão arterial durante o uso de Iclusig e trate a hipertensão para normalizar a pressão arterial. Interrompa, reduza a dose ou suspenda o uso de Iclusig se a hipertensão não for

controlada de forma medicamentosa. Em caso de piora significativa, hipertensão lábil ou resistente ao tratamento, interrompa o uso de Iclusig e avalie a possível estenose da artéria renal.

Pancreatite: pancreatite ocorreu em 7% (31/449, 6% grave ou grau 3/4) de pacientes tratados com Iclusig. A incidência de aumento de lipase resultante do tratamento foi de 42% (16% grau 3 ou superior). A pancreatite provocou a descontinuação ou a interrupção do tratamento em 6% dos pacientes (26/449). A média do tempo de início da pancreatite foi de 14 dias. Vinte e três dos 31 casos de pancreatite foram resolvidos em 2 semanas com interrupção ou redução da dose. Verifique a lipase sérica a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e, depois, mensalmente, ou conforme indicado clinicamente. Considere o monitoramento adicional da lipase sérica em pacientes com histórico de pancreatite ou abuso de álcool. Pode ser necessário interromper ou reduzir a dose. Nos casos em que as elevações de lipase são acompanhadas por sintomas abdominais, interrompa o tratamento com Iclusig e investigue se os pacientes desenvolveram pancreatite. Não reinicie Iclusig até que os pacientes tenham deixado de apresentar os sintomas e os níveis de lipase sejam inferiores a 1,5 x LSN (limite superior ao normal).

Aumento da toxicidade na fase crônica de LMC recém-diagnosticada: em um ensaio clínico randomizado experimental no tratamento de primeira linha de pacientes com LMC na fase crônica (FC) recém-diagnosticada, o uso exclusivo de Iclusig 45mg uma vez por dia aumentou o risco de reações adversas graves duas vezes em relação ao uso exclusivo de imatinib 400mg uma vez por dia. A média de exposição ao tratamento foi inferior a 6 meses. O ensaio foi interrompido por segurança em outubro de 2013. Trombose arterial e venosa e oclusões ocorreram pelo menos duas vezes mais frequentemente no tratamento com Iclusig em comparação com o imatinib. Em comparação com os doentes tratados com imatinib, os doentes tratados com Iclusig apresentaram maior incidência de mielossupressão, pancreatite, hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca, hipertensão e alterações da pele e do

tecido subcutâneo. Iclusig não é indicado e não é recomendado para o tratamento de pacientes com LMC-FC recém-diagnosticada.

Neuropatia: houve neuropatia periférica e craniana em pacientes tratados com Iclusig. De forma geral, 20% (90/449) dos pacientes tratados com Iclusig tiveram um evento de neuropatia periférica de qualquer grau (2%, grau $\frac{3}{4}$). As neuropatias periféricas mais comuns relatadas foram: parestesia (5%, 23/449), neuropatia periférica (4%, 19/449), hipoestesia (3%, 15/449), disgeusia (2%, 10/449), fraqueza muscular (2%, 10/449) e hiperestesia (1%, 5/449). A neuropatia craniana desenvolveu-se em 2% (10/449) dos pacientes tratados com Iclusig (<1%, 3/449, grau $\frac{3}{4}$). Dos pacientes que desenvolveram neuropatia, 26% (23/90) tiveram o problema durante o primeiro mês de tratamento. Monitore sintomas de neuropatia como hipoestesia, parestesia, desconforto, sensação de queimação, dor neuropática ou fraqueza. Considere interromper Iclusig e avalie em caso de suspeita de neuropatia.

Toxicidade ocular: ocorreram casos graves de toxicidade ocular, que provocaram cegueira ou visão turva em doentes tratados com Iclusig. Toxicidade retiniana, incluindo edema macular, oclusão da veia retiniana e hemorragia retiniana ocorreram em 2% dos pacientes tratados com Iclusig. Irritação conjuntival, erosão corneana ou abrasão, olho seco, conjuntivite, hemorragia conjuntival, hiperemia e edema ou dor ocular ocorreram em 14% dos pacientes. O embaçamento visual ocorreu em 6% dos pacientes. Outras toxicidades oculares incluem cataratas, edema periorbital, blefarite, glaucoma, edema das pálpebras, hiperemia ocular, irite, iridociclite e ceratite ulcerativa. Realize exames oftalmológicos completos no início e periodicamente durante o tratamento.

Hemorragia: ocorreram eventos hemorrágicos graves, incluindo fatalidades, em 6% (28/449) dos pacientes tratados com Iclusig. Houve hemorragia em 28% (124/449) dos pacientes. A incidência de eventos hemorrágicos graves foi maior nos pacientes com LMC-FA, LMC-FB e LLA-Ph +. Hemorragia

gastrointestinal e hematoma subdural foram os eventos hemorrágicos graves mais comumente relatados, ocorrendo em 1% (4/449) cada. A maioria dos eventos hemorrágicos, mas não todos, ocorreu em pacientes com trombocitopenia grau 4. Interrompa Iclusig em caso de hemorragia séria ou grave e avalie.

Retenção de líquidos: os eventos de retenção de líquidos considerados graves ocorreram em 4% (18/449) dos pacientes tratados com Iclusig. Um caso de edema cerebral foi fatal. Para os casos de retenção de líquidos ocorridos em > 2% dos pacientes (associados ao tratamento), os casos graves foram: derrame pleural (7/449, 2%), derrame pericárdico (4/449, 1%) e edema periférico (2 / 449, <1%).

No total, a retenção de líquidos ocorreu em 31% dos pacientes. Os eventos de retenção de líquidos mais comuns foram edema periférico (17%), derrame pleural (8%), derrame pericárdico (4%) e inchaço periférico (3%). Monitore a retenção de líquidos nos pacientes e acompanhe os casos como clinicamente indicado. Interrompa, reduza ou descontinue Iclusig conforme indicação clínica.

Arritmias cardíacas: ocorreram arritmias em 19% (86/449) dos pacientes tratados com Iclusig, dos quais 7% (33/449) eram de grau 3 ou superior. Arritmia de origem ventricular foi relatada em 3% (3/86) de todas as arritmias, das quais um caso era de grau 3 ou maior. Bradiarritmias sintomáticas, que levaram ao implante de marca-passo, ocorreram em 1% (3/449) dos pacientes tratados com Iclusig. A fibrilação atrial foi a arritmia mais comum e ocorreu em 7% (31/449) dos pacientes, aproximadamente metade dos quais eram de grau 3 ou 4. Outros eventos de arritmia grau 3 ou 4 incluíram síncope (9 pacientes, 2%), taquicardia e bradicardia (2 pacientes cada 0,4%) e eletrocardiograma QT prolongado, flutter atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, taquicardia atrial, bloqueio atrioventricular completo, parada cardiorrespiratória, perda de consciência e disfunção do nódulo sinusal. Em 27 dos casos, o paciente precisou ser hospitalizado. Em pacientes com sinais e sintomas sugestivos de frequência cardíaca lenta (desmaio, tonturas) ou frequência

cardíaca rápida (dor no peito, palpitações ou tonturas), interrompa Iclusig e avalie.

Mielossupressão: a mielossupressão foi relatada como uma reação adversa em 59% (266/449) dos pacientes tratados com Iclusig, e a mielossupressão de grau 3/4 ocorreu em 50% (226/449) dos pacientes. A incidência desses eventos foi maior nos pacientes com LMC- FA, LMC-FB e LLA-Ph + do que nos pacientes com LMC-FC. Foi observada mielossupressão grave (grau 3 ou 4) no início do tratamento, com um tempo médio de início de 1 mês (intervalo <1-40 meses). Solicite hemogramas completos a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses e, em seguida, mensalmente ou conforme indicado clinicamente, e ajuste a dose como recomendado.

Síndrome de lise tumoral: dois pacientes (<1%, um com LMC-FA e um com LMC-FB) tratados com Iclusig desenvolveram síndrome de lise tumoral grave. Hiperuricemia ocorreu em 7% (31/449) dos pacientes. Devido ao potencial de síndrome de lise tumoral em casos com a doença avançada, assegure que o paciente tenha hidratação adequada e trate níveis elevados de ácido úrico antes de iniciar a terapia com Iclusig.

Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (RPLS): após a comercialização foram notificados casos de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível [RPLS - também conhecido como Síndrome de Encefalopatia Reversa Posterior (PRES)] em pacientes tratados com Iclusig. RPLS é um distúrbio neurológico que pode apresentar sintomas como convulsões, dor de cabeça, diminuição do estado de alerta, alteração do funcionamento mental, perda de visão e outros distúrbios visuais e neurológicos. A hipertensão está frequentemente presente e o diagnóstico é feito por meio de ressonância magnética do cérebro. Se o RPLS for diagnosticado, interrompa o tratamento de Iclusig e retome o tratamento apenas após o evento ser resolvido e se o benefício do tratamento continuado for superior ao risco de RPLS.



Cicatrização comprometida e perfuração gastrointestinal: como Iclusig pode comprometer a cicatrização de feridas, interrompa seu uso por pelo menos uma semana antes de uma cirurgia de grande porte. Uma perfuração gastrointestinal grave (fístula) ocorreu em um paciente 38 dias pós-colecistectomia.

Toxicidade embrionária: com base no seu mecanismo de ação e nos achados de estudos em animais, Iclusig pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Em estudos de reprodução animal, a administração oral de ponatinib a ratas prenhes durante a organogênese causou efeitos adversos de desenvolvimento em exposições inferiores à dose recomendada a humanos. Advirta mulheres grávidas do risco potencial para o feto. Recomende a mulheres em idade fértil que usem contracepção eficaz durante o tratamento com Iclusig e por mais 3 semanas após a última dose.

Reações adversas mais comuns: em geral, as reações adversas não hematológicas mais comuns ($\geq 20\%$) foram dor abdominal, erupção cutânea, constipação, cefaleia, pele seca, fadiga, hipertensão, pirexia, artralgia, náuseas, diarreia, aumento da lipase, vômitos, mialgia e dor nas extremidades. As reações adversas hematológicas incluíram trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia e leucopenia.

Consulte as informações completas de prescrição dos EUA para o Iclusig, incluindo o aviso da embalagem.

Iclusig é uma marca registrada da ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Informação adicional

A oferta pública descrita neste *press release* ainda não foi iniciada. Este comunicado é exclusivamente informativo e não constitui uma oferta de compra nem uma proposta de venda a qualquer título. No momento em que a oferta de comprar for iniciada, a Takeda e sua subsidiária Kiku Merger Co., Inc. irão protocolar junto à Securities and Exchange Commission (SEC, a Comissão de



Valores Mobiliários do governo americano) a solicitação de oferta pública com oferta de compra, a carta de transmissão e outros documentos relativos à oferta pública. A ARIAD irá protocolar junto à SEC uma solicitação/recomendação modelo 14D 9 sobre a oferta pública. Takeda, Kiku Merger Co., Inc. e ARIAD irão enviar estes documentos aos acionistas da ARIAD. Investidores e acionistas devem ler cuidadosamente estes documentos assim que disponíveis, uma vez que eles contêm informações importantes sobre a oferta pública. Estes documentos podem ser obtidos sem nenhum custo no site da SEC (www.sec.gov). A oferta de compra e documentos relacionados podem ser solicitados (se disponíveis) sem nenhum custo ao centro de informações para a oferta pública.

Declaração de advertência sobre as declarações futuras contidas neste documento

Este documento contém declarações futuras (prospectivas) sobre a Takeda, ARIAD e a proposta de aquisição da ARIAD pela Takeda, com riscos e incertezas consideráveis, que podem causar resultados reais diferentes dos expressos ou implícitos nessas declarações. As projeções contidas neste documento incluem, entre outras coisas, declarações sobre os potenciais benefícios da aquisição proposta, aumento esperado de lucros e taxas de crescimento, planos da Takeda e da ARIAD, objetivos, explicações e intenções, condição financeira, resultados de operações e negócios da Takeda e da ARIAD, produtos da ARIAD, produtos em desenvolvimento pela ARIAD e cronograma previsto para a aquisição. Riscos e incertezas incluem, entre outros, riscos relacionados à satisfação das condições para fechamento da aquisição no prazo previsto (incluindo a não obtenção das aprovações regulatórias necessárias) ou, ainda, incertezas sobre quantos acionistas da ARIAD irão disponibilizar suas ações na oferta pública e a possibilidade de que a aquisição não se concretize; riscos relacionados à capacidade de prever os benefícios da aquisição, incluindo a possibilidade de que os benefícios esperados da aquisição proposta não ocorram ou não sejam observados no prazo esperado; risco de que as empresas não sejam integradas com sucesso;

interrupção da transação de modo que seja inviável manter relações comerciais e operacionais; efeitos negativos desta declaração ou da efetivação da proposta de compra no preço de mercado das ações ordinárias e nos resultados operacionais da Takeda; custos significativos da transação; obrigações ou responsabilidades desconhecidas risco de litígio e/ou ações regulatórias relacionadas à proposta de compra; outros efeitos comerciais, incluindo os relacionados à indústria, ao mercado, econômicos, políticos ou das condições regulatórias; taxas de câmbio e juros futuros; mudanças em leis, regulamentações, taxas e políticas fiscais; futuras combinações ou alienações de empresas; incertezas envolvidas em pesquisa e desenvolvimento, inclusive a capacidade de manter e aumentar a taxa de crescimento das receitas dos produtos da ARIAD em vista do aumento da competição, indenizações e mudanças econômicas; se e quando qualquer pedido de medicamento for apresentado em quaisquer jurisdições, por quaisquer que sejam as indicações ou quaisquer indicações adicionais de produtos da ARIAD ou ativos em desenvolvimento da ARIAD; se e quando o FDA ou qualquer outra autoridade regulatória aprovar tais pedidos, o que dependerá da avaliação de risco-benefício indicada pela totalidade das informações de eficácia e segurança apresentadas; decisões do FDA e outras autoridades regulatórias sobre rotulagem ou outras questões que podem afetar a disponibilidade ou o potencial comercial dos produtos e dos ativos em desenvolvimento da ARIAD; eventos que afetem a competitividade.

Muitos desses fatores estão além do controle da Takeda. A menos que exigido pela legislação aplicável, a Takeda nega qualquer intenção ou obrigação de atualizar as declarações sobre o futuro contidas neste documento em vista de novas informações ou acontecimentos e desenvolvimentos futuros.