



UNE CONVERGENCE D'APPROCHE AU SERVICE DE LA RECHERCHE THÉRAPEUTIQUE

Transformer la connaissance des sciences
de la vie en médicaments innovants

A CONVERGENCE OF APPROACHES FOR THERAPEUTIC RESEARCH

*Transforming knowledge in life sciences
into innovative medicines*



**UNE CONVERGENCE
D'APPROCHES
AU SERVICE
DE LA RECHERCHE
THÉRAPEUTIQUE**

Transformer la connaissance
des sciences de la vie
en médicaments innovants



MESSAGE DU PRESIDENT

Les sciences de la vie ont connu des progrès exceptionnels ces dernières décennies. De nombreux besoins thérapeutiques demeurent toutefois insatisfaits. Alors que le vieillissement de la population et l'incidence et la prévalence de maladies très invalidantes figurent parmi les principaux défis mondiaux, il est de la responsabilité des acteurs de santé de mobiliser leurs ressources, leurs compétences, leurs savoirs et leur créativité pour découvrir, développer et mettre sur le marché des médicaments innovants.

Avec 80 ans d'activité pharmaceutique, un budget de R&D correspondant à plus de 20% de ses ventes annuelles et une expertise mondialement reconnue dans ses plateformes technologiques, Ipsen est particulièrement bien placé pour être l'un des acteurs clés du combat pour l'innovation thérapeutique.

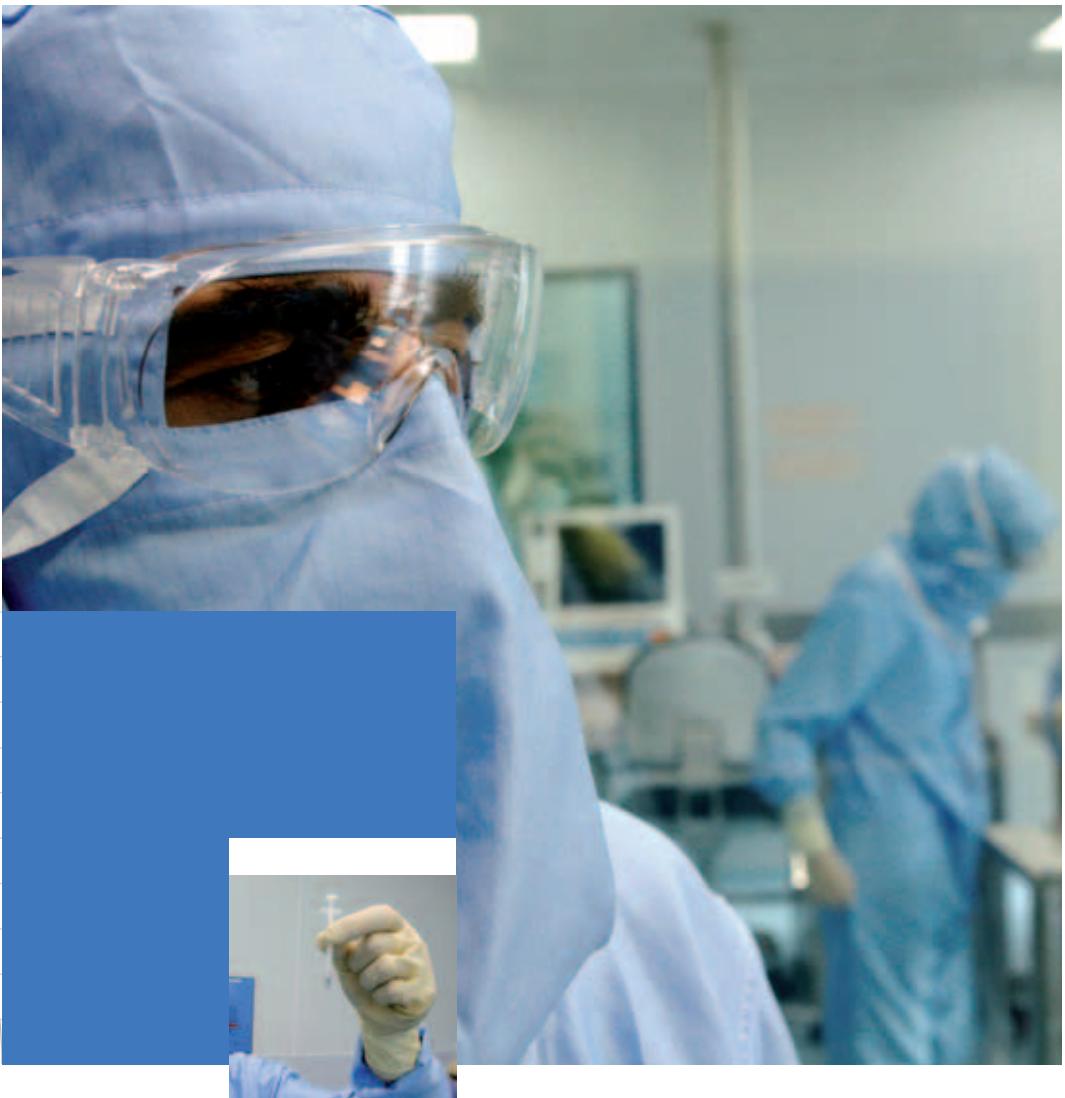
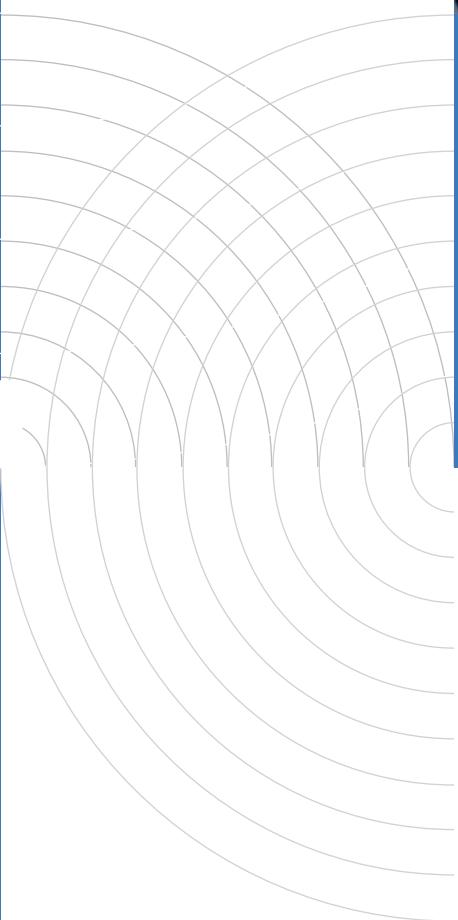
La localisation des quatre centres de R&D d'Ipsen (*Paris, Boston, Londres, Barcelone*) lui permet d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires et d'accéder à un personnel de haute qualité.

La recherche d'Ipsen se concentre sur quatre domaines thérapeutiques pour lesquels le groupe fait preuve d'une solide expérience et d'une forte capacité d'innovation : l'oncologie, l'endocrinologie, la neurologie et l'hématologie. Ipsen déploie une plateforme d'expertise éprouvée dans l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes, ainsi que la galénique de pointe, au service de ces domaines thérapeutiques,

Nos efforts de R&D sont menés en étroite collaboration avec des chercheurs universitaires et des leaders industriels. Les nombreux accords conclus avec des institutions et des organisations de premier plan confirment l'engagement d'Ipsen au service de l'innovation et réaffirment la capacité du Groupe à travailler avec des centres académiques de réputation internationale, qui de par leurs connaissances contribuent à transformer le savoir en médicaments innovants. Ipsen est fondamentalement convaincu que le succès provient largement de cette collaboration entre la recherche académique et la recherche pharmaceutique. La nature et la structure de notre portefeuille de R&D souligne notre ambition d'apporter aux médecins et aux patients les traitements les plus adaptés à leurs besoins.

Jean-Luc Bélingard,
Président du Groupe Ipsen

1



UNE APPROCHE INTÉGRÉE DE LA DÉCOUVERTE ET DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

RESTAURER L'ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE
PAR LA CONVERGENCE DE PLATEFORMES
TECHNOLOGIQUES

UNE APPROCHE INTÉGRÉE
DE LA DÉCOUVERTE ET
DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE

RESTAURER L'ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE...



La recherche d'Ipsen est focalisée sur le concept fondamental d'homéostasie : la perte ou l'excès de certains médiateurs biologiques conduit à des pathologies graves, d'où la nécessité de restaurer et maintenir l'équilibre physiologique par le contrôle de messagers chimiques tels que les hormones et les neurotransmetteurs.

L'approche d'Ipsen vis-à-vis de ces pathologies consiste à restaurer l'équilibre physiologique à des niveaux précis et appropriés en accroissant ou en supprimant des fonctions biologiques.

Par exemple, de nombreux troubles staturaux ou endocrino-métaboliques, de même que l'hémostase ou les lésions tissulaires ou organiques résultent d'un déficit fonctionnel en facteurs de croissance comme la GH ou l'IGF-I, en peptides gastro-intestinaux comme le GLP-1 ou la ghéline, en agents hémostatiques comme le facteur VIII... La recherche d'Ipsen a pour objectif de compenser ces déficits par des substances analogues aux effecteurs biologiques naturels.

A l'opposé, d'autres maladies comme les cancers hormono-dépendants, les troubles moteurs (*spasticité*) et certains désordres endo-métaboliques résultent d'un excès de messagers chimiques, qu'il s'agisse de facteurs de croissance (GH, prolactine, *insuline*), de neuropeptides (ACTH...), de stéroïdes (*estrogènes*, *androgènes*) ou de neurotransmetteurs (*acétylcholine*). L'objectif d'Ipsen est alors de moduler le niveau de ces substances pour corriger le déséquilibre biologique.

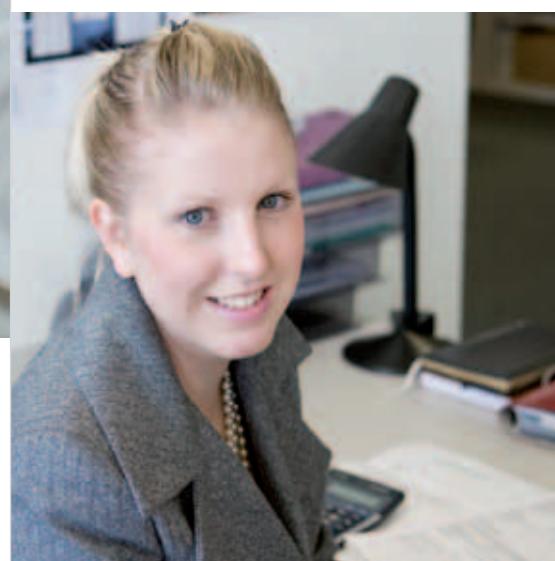


... PAR LA CONVERGENCE DE PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

L'expertise spécifique d'Ipsen est la résultante de l'intégration de plusieurs compétences au service de la conception d'entités chimiques brevetables innovantes, optimisées pour des cibles hormonales. Tout au long de ce processus, la maîtrise des technologies suivantes est un facteur critique :

- Pharmacogénomique et génétique**
- Ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes**
- Systèmes galéniques de pointe**

En amont du processus de découverte, une attention particulière est portée à l'identification de marqueurs cliniquement pertinents pour cibler et soigner une population de patients répondeurs et définir les doses optimales pour concevoir des formulations adaptées et des systèmes galéniques assurant la *compliance* du patient tout en améliorant sa qualité de vie.



2



DES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES RÉPONDANT À DES BESOINS MÉDICAUX

L'expertise d'Ipsen dans les maladies hormono-dépendantes lui donne une capacité à identifier et à tester des cibles originales dans ses principales franchises : l'endocrinologie, l'oncologie et la neurologie.

LES HORMONES
DES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES INTEGRÉES
EXEMPLES



LES HORMONES : des messagers bien adaptés à des cibles pertinentes pour de nombreuses pathologies



Bien que des avancées majeures de la biologie cellulaire et moléculaire aient révélé de nouvelles voies d'intervention thérapeutique, la sélection de cibles identifiées est toujours un choix difficile.

Ce risque est cependant atténué pour les thérapies hormonales, dans la mesure où elles disposent d'un large spectre d'applications thérapeutiques à travers quatre voies :

1- la voie endocrine : les hormones circulant dans le sang agissent à distance de leurs sources de sécrétion (exemple : *insuline*) ;

2- la voie paracrine : les hormones synthétisées et libérées par les cellules endocrines se fixent sur leurs récepteurs à la surface des cellules avoisinantes ;

3- la voie autocrine : les hormones se fixent sur leurs récepteurs à la surface des cellules les ayant produites et libérées ;

4- la voie intracrine : l'hormone agit à l'intérieur d'une cellule.

DES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES INTÉGRÉES



L'originalité d'Ipsen réside dans la convergence entre :

– la chimie médicinale appliquée à l'ingénierie des stéroïdes, des peptides et des protéines. Chaque plateforme dispose de sa propre gamme d'outils permettant la modélisation moléculaire en support d'une conception rationnelle, par opposition à un criblage aléatoire systématique

et

– une expertise dans le domaine de la galénique de pointe visant à développer :

- Des agents vectorisés associant un principe actif à un ligand spécifique pour le tissu ciblé et susceptible d'être internalisé, avec pour objectif d'accroître l'efficacité tout en évitant ou en minimisant les effets toxiques sur les tissus non ciblés.
- Des systèmes de libération contrôlée pour accroître la facilité d'utilisation et la qualité de vie des patients.

EXEMPLES : thérapies d'association, chimères et endocrino- métabolisme

DE NOUVELLES CIBLES : REVISITER LES CLASSIQUES

L'expertise d'Ipsen dans la biosynthèse des stéroïdes a permis au Groupe d'explorer de nouvelles voies, telles que les inhibiteurs de l'enzyme stéroïde sulfatase.

Cette famille d'enzymes joue un rôle clé dans la conversion des sulfates de stéroïde en forme biologiquement active.

L'importance de la voie de stockage des stéroïdes sous forme de sulfate a été sous-estimée jusqu'à l'identification de voies de biosynthèse critiques pour la libération des substances oestrogéniques et androgéniques dans les organes ciblés.

Les premiers résultats expérimentaux suggèrent que l'enzyme sulfatase pourrait constituer un facteur diagnostic et pronostique dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et de l'endomètre. Ipsen développe un inhibiteur de l'enzyme sulfatase.

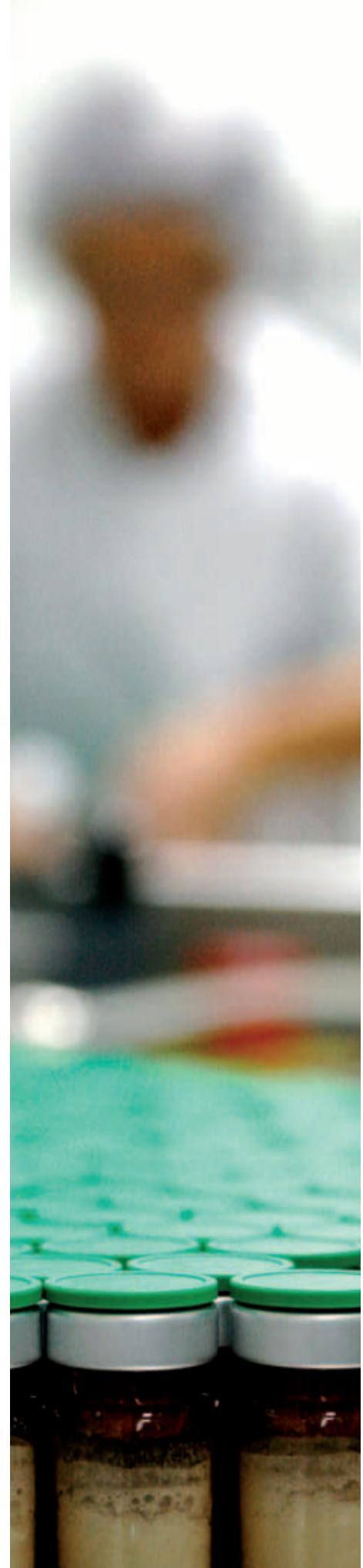
THÉRAPIES D'ASSOCIATION ET COMPOSÉS CHIMÉRIQUES

Petites tailles

Les thérapies d'association ont été largement utilisées dans le traitement du VIH ainsi qu'en oncologie.

L'approche d'Ipsen consiste à appliquer de telles thérapies d'association à l'endocrinologie, soit sous la forme d'associations physiques, soit comme composés spécifiquement conçus pour porter des entités pharmacologiques multiples.

Par exemple, dans le traitement des petites tailles, il est établi que les patients souffrant d'un déficit organique en hormone de croissance doivent être traités avec la rhGH, tandis que les patients souffrant d'un déficit sévère en IGF-I doivent être traités par le rhIGF-I. Cependant, entre ces deux conditions extrêmes, les enfants souffrant de petite taille idiopathique pourraient bénéficier d'une thérapie d'association combinant la GH et l'IGF-I.





DES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES RÉPONDANT À DES BESOINS MÉDICAUX

EXEMPLES : thérapies d'association, composés chimériques et endocrino-métabolisme



En novembre 2007, Celera Genomics et Ipsen ont annoncé la signature d'un accord de recherche pour prédire la réponse des enfants de petite taille à un traitement donné. La phase de collaboration initiale se concentre sur l'identification et la caractérisation de marqueurs génétiques liés à cette condition. Si cette première étape est accomplie avec succès, l'objectif suivant sera de développer des prédicteurs diagnostiques destinés aux études cliniques d'Ipsen.

En cas de succès, ces essais permettront de proposer des tests diagnostiques pour accompagner les traitements de la petite taille proposés par Ipsen.

Cette collaboration entre un groupe pharmaceutique et une entreprise de diagnostic permettra d'améliorer l'arsenal thérapeutique par une prise en charge personnalisée des patients. Cette collaboration pourrait conduire au développement de tests pour valider l'utilisation rationnelle des médicaments d'Ipsen dans un spectre plus large d'indications liées à la petite taille.

Adénomes hypophysaires

Ipsen a synthétisé un composé chimérique innovant, la dopastatine, associant un analogue de la somatostatine et un agoniste de la dopamine pour atteindre un effet thérapeutique synergique dans le traitement des adénomes hypophysaires, telles que l'acromégalie, ainsi que des tumeurs neuroendocrinianes.

Le Groupe étudie cette molécule, dont le spectre d'activité est plus large que celui des analogues de la somatostatine actuellement sur le marché. Ipsen espère, au-delà du traitement symptomatique, obtenir une régression des tumeurs, offrant ainsi une alternative thérapeutique à la chirurgie aux patients répondant mal aux thérapies conventionnelles.

Maladies neurodégénératives

Dans les indication neurodégénératives, Ipsen a conçu plusieurs composés chimériques, c'est-à-dire dotés de plusieurs activités pharmacologiques pour protéger les mitochondries neuronales (*organelles intra-cellulaires responsables de la production d'énergie*) au cours de maladies telles celles de Parkinson et d'Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique.

Métabolisme

En développant ses plateformes technologiques, notamment dans les domaines de l'ingénierie des peptides et des systèmes de libération avancés, Ipsen a acquis une expertise mondiale reconnue dans les maladies métaboliques, avec des candidats médicaments dans le traitement :

- du diabète : GLP-1 et GIP sont deux incrétines capables de stimuler la libération d'insuline en fonction des niveaux de sucres dans la prise alimentaire et de lipides ;
- des troubles de la nutrition tels que la cachexie (*agonistes de la ghréline*), l'obésité (*MSH/MC4*).

La taspoglutide a été sélectionné au sein d'une famille d'analogues du GLP-1 dotés de modifications structurelles leur conférant des propriétés intrinsèques de libération prolongée allant d'une prise par jour à deux prises par mois. Le taspoglutide est développé en tant que nouveau traitement innovant pour les patients présentant un diabète de type 2, quatrième cause de décès dans les pays les plus développés.

En 2006, Roche a exercé son droit d'option portant sur l'acquisition de la licence du taspoglutide d'Ipsen et a acquis les droits exclusifs de développement et de commercialisation de cette molécule dans le monde entier, sauf au Japon et en France (*co-marketing*).

Roche a annoncé le passage de cette molécule en phase III d'essais cliniques en juin 2008.

Au Japon, le Groupe Teijin, partenaire d'Ipsen, conduit en collaboration avec Chugai un essai clinique de phase II.

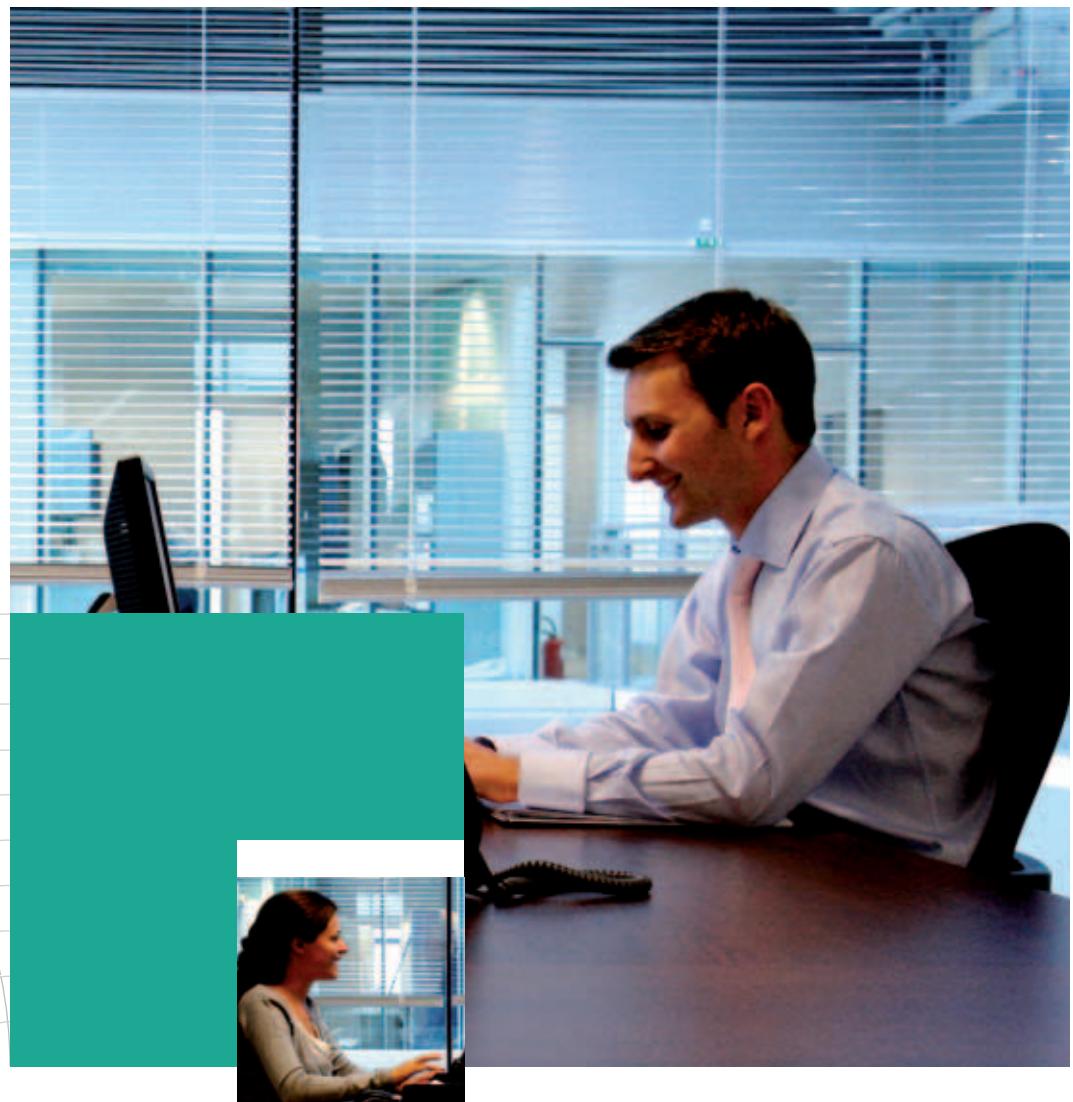
Par ailleurs, Ipsen explore le rôle d'autres hormones gastrointestinales ou neuropeptidiques (*ghréline, MSH/MC4*) dans la régulation de l'appétit, la prise alimentaire et les fonctions gastrointestinales.

Les deux priorités sont :

- La cachexie (amaigrissement important) qui est souvent la cause de désordres fonctionnels chez les personnes âgées, les patients atteints d'un cancer et les patients souffrant de pathologies chroniques.
- L'obésité qui constitue probablement l'une des pathologies mondiales les plus caractéristiques du 21^e siècle.



3



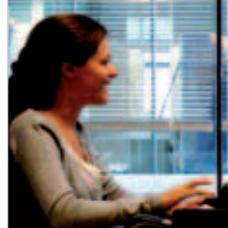
UN RÉSEAU D'ALLIANCES DE GRANDE PORTÉE

SALK INSTITUTE

CEA

ERINE

INSERM



UN RÉSEAU D'ALLIANCES DE GRANDE PORTÉE



Depuis des décennies, Ipsen a établi de nombreux partenariats avec des universités, collaborant avec des équipes de recherche académique de renommée mondiale. Aujourd'hui, Ipsen compte plus que jamais sur ses accords avec les institutions universitaires pour acquérir les connaissances fondamentales afin d'identifier des cibles appropriées d'intervention thérapeutique.

Quatre accords collaboratifs illustrent cette expertise d'Ipsen dans l'homéostasie :

SALK INSTITUTE (La Jolla, Californie)



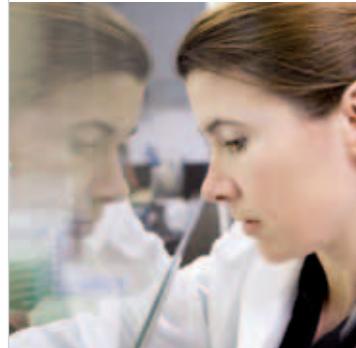
En janvier 2008, Ipsen a annoncé la signature d'un partenariat avec le Salk Institute for Biological Studies, un institut de recherche américain indépendant à but non lucratif, dédié aux découvertes fondamentales dans les sciences de la vie, au progrès de la santé humaine et à la formation des prochaines générations de chercheurs. Cet accord majeur crée, au sein du Salk Institute, "le programme des sciences de la vie d'Ipsen", par lequel le Groupe accède à des technologies de pointe dans les sciences de la vie et à des connaissances avancées dans les maladies prolifératives et neuro-dégénératives.

Ipsen et le Salk Institute collaborent depuis de nombreuses années, avec des découvertes telles que la somatostatine, la GHRH...

CEA (France)

En octobre 2005, Ipsen a signé une lettre d'intention avec le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) sur des projets de recherche couvrant le traitement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer en utilisant l'une des plateformes d'imagerie médicale les plus avancées d'Europe.

ERINE (Rotterdam, Pays-Bas)



Ipsen a annoncé en décembre 2007 la création d'ERINE (Erasmus Research Institute for NeuroEndocrinology). Ipsen et le Centre Médical Erasmus de Rotterdam ont étendu leur accord de collaboration à l'identification et au développement de concepts thérapeutiques et de produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

INSERM (France)

Ipsen a signé plusieurs accords avec l'Inserm, concernant divers programmes de recherche, en particulier pour le traitement des cancers du sein et de la prostate, ainsi que dans le domaine de l'endocrinologie.

4



PRINCIPAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT





PRINCIPAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

PRÉCLINIQUE

ONCOLOGIE

BIM 46187

Agent anticancéreux, signalisation des protéines G

INHIBITEURS DE PHOSPHATASES

CDC25

Agent anticancéreux (cycle cellulaire)

ANGIOMATES (STX 140)

Agents anticancéreux, tubuline/anti-angiogénique

ENDOCRINOLOGIE

AGONISTES DE LA MSH

SPÉCIFIQUE POUR LE RÉCEPTEUR MC4

Maladies métaboliques

AGONISTES DE LA GHRÉLINE

Régulation de la prise alimentaire et de la fonction gastro-intestinale, et traitement de la cachexie

HORMONE DE CROISSANCE HUMAINE RECOMBINANTE

(rhGH) À LIBERATION PROLONGÉE

Traitements à long terme des petites tailles chez l'enfant et insuffisance en hormone de croissance chez l'adulte

DOPASTATINE

Traitements symptomatiques des tumeurs hypophysaires et neuroendocriniques

PHASE I

ONCOLOGIE

BN 83495

Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs oestrogéniques

BN 83495

Cancer métastatique de la prostate

ÉLOMOTÉCAN (BN 80927)

Cancers métastatiques avancés

PHASE II

ONCOLOGIE

DIFLOMOTÉCAN (BN 80915)

Cancers métastatiques avancés

ENDOCRINOLOGIE

DOPASTATINE

Acromégalie

IGF-1 ET HORMONE DE CROISSANCE

Thérapie d'association pour le traitement de la petite taille idiopathique

AUTRE PROGRAMME

OBI-1

Hémostase

PHASE III

ONCOLOGIE

DÉCAPEPTYL®

Thérapie hormonale combinée pour le cancer du sein préménopause

DÉCAPEPTYL®

Formulation à libération prolongée sur une durée de 6 mois

(*en partenariat avec Debiopharm*)

Europe : revue réglementaire

CITRATE DE TOREMIFENE

Traitement des effets secondaires liés à l'hormonothérapie anti-androgénique

ENDOCRINOLOGIE

SOMATULINE® AUTOGEL®

Co-administration avec le pegvisomant

SOMATULINE® AUTOGEL®

Traitement des tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques

SOMATULINE® DEPOT®

Traitement symptomatique des tumeurs neuroendocriniennes (États-Unis)

INCRELEX®

Déficit primaire en IGF-1

TASPOGLUTIDE (R1583/BIM 51077)

Diabète de type 2 (*en partenariat avec Roche*)

AUTRES PROGRAMMES

TANAKAN®

Altérations cognitives liées au vieillissement

DYSPORT®

Dystonie cervicale

États-Unis : revue réglementaire

RELOXIN®

Médecine esthétique

Europe : revue réglementaire

(*en partenariat avec Galderma*)

États-Unis : revue réglementaire

(*en partenariat avec Medicis*)

au 15 décembre 2008



A CONVERGENCE OF APPROACHES FOR THERAPEUTIC RESEARCH

*Transforming knowledge
in life sciences into
innovative medicines*



MESSAGE FROM THE CHAIRMAN

Life sciences have gone through dramatic advances over the last decade. However, a large number of therapeutic needs remains unmet. While an ageing population and the increasing incidence and prevalence of severely debilitating diseases represent a critical global challenge, it is the responsibility of healthcare stakeholders to mobilize resources, skills, knowledge and creativity to discover, develop and bring to market innovative medicines.

With a legacy of 80 years of pharmaceutical activity, a R&D budget equivalent to 20% of its consolidated sales and a world-renowned expertise in advanced technology platforms, Ipsen is particularly well positioned to spearhead innovative patient care.

The location of its four R&D centers (*Paris, Boston, Barcelona, London*) gives Ipsen a competitive edge in gaining access to leading university research teams and highly qualified personnel.

Ipsen's research is focused on four main disease areas: oncology, endocrinology, neurology and haematology. Across those therapeutic areas, Ipsen benefits from proven platform expertise in the engineering of peptides, proteins and steroids, as well as advanced delivery systems.

Our R&D efforts are strengthened from collaboration programmes with university researchers and industry leaders. The numerous agreements with leading institutions and organizations confirm Ipsen's commitment to innovation and reaffirm the company's ability to work with academic centres of excellence to transform knowledge into innovative medicines. We at Ipsen hold a fundamental belief in the fact that academic and pharmaceutical R&D must be collaborative to succeed. The description and analysis of our pipeline emphasize our ambition to provide physicians and patients with the best treatments.

Jean-Luc Bélingard,
Chairman and CEO, Ipsen Group

1



AN INTEGRATED APPROACH TO DISCOVERY AND INNOVATION

RESTORING PHYSIOLOGICAL BALANCE
THROUGH THE CONVERGENCE OF TECHNOLOGICAL
PLATFORMS



AN INTEGRATED APPROACH
TO DISCOVERY AND INNOVATION

RESTORING PHYSIOLOGICAL BALANCE...



Ipsen's research is focused on the fundamental concept of homeostasis: loss or gain of molecular/biological functions can lead to life-threatening diseases, thus the need to restore and sustain physiological balance through the control of chemical messengers such as hormones and neurotransmitters.

Ipsen's approach to diseases consists in restoring physiological levels to their precise and appropriate balance through the enhancement or the suppression of biological functions.

For instance, number of statural or endo-metabolic disorders, as well as haemostasis or tissue injury, result from a functional deficiency in growth factors such as GH, IGF-I, gut peptides such as GLP-1 or ghrelin, or haemostatic agents such as factor VIII respectively. Ipsen's research aims at compensating for these deficiencies with analogs of the natural biological effectors.

On the opposite, other diseases such as hormone dependent cancers, movement disorders (*spasticity*) and other endo-metabolic conditions result from an excess of chemical messengers: growth factors (*GH, prolactin, insulin*), neuropeptides (*ACTH...*), steroids (*estrogens, androgens*) or neurotransmitters (*acetylcholine*).

Ipsen's objective is then to modulate the level of these substances in order to restore the biological imbalance in the local milieu.



...THROUGH THE CONVERGENCE OF TECHNOLOGICAL PLATFORMS

Ipsen's well differentiated expertise results from the integration of several skills for the conception of novel patentable chemical entities optimized towards drugable hormonal targets. Critical to this process are the following technologies:

- Pharmacogenomics and genetics**
- Peptides, proteins and steroids engineering**
- Advanced drug delivery systems**

Early in the discovery process, emphasis is placed on the identification of clinically relevant markers. They will facilitate the access and the treatment of patient population enriched in responders as well as the definition of the optimal dosing regimen in order to design suitable formulations and delivery systems that will ensure patient compliance and convenience.



2



THERAPEUTIC ADVANCES TO ADDRESS MEDICAL NEEDS

Ipsen's expertise in hormone dependent diseases gives the Group a capacity to identify and test original targets to support its core franchises such as endocrinology, oncology and neurology.

HORMONES

TECHNOLOGICALLY INTEGRATED PLATFORMS

EXAMPLES



THERAPEUTIC ADVANCES TO ADDRESS
MEDICAL NEEDS

HORMONES as well defined and understood templates with matching targets



In spite of major advances in molecular and cellular biology, the selection of credentialized or 'unprecedented' targets is always a difficult choice. This risk is however mitigated as far as hormonal therapies are concerned, while providing for a wide scope of therapeutic opportunities through four mechanistic pathways:

1- endocrine i.e. blood circulating hormones acting at a distance from their glandular sources (e.g insulin);

2- paracrine i.e. hormones synthesized in and released from endocrine cells bind to their receptors in nearby cells and affect their functions;

3- autocrine i.e. hormones bind to their receptors on, and affect the function of, the cell type that produced them;

4- intracrine i.e. hormones that act inside a cell.

TECHNOLOGICALLY INTEGRATED PLATFORMS



Ipsen's originality lies within the convergence of:

- medicinal chemistry applied to steroids, peptides and protein engineering, each with its own toolbox such as molecular modelling, but always based on rationale design as opposed to random screening, and
- an expertise in advanced delivery systems, which aims at developing:
 - Vectorized agents associating an active moiety to an appropriate ligand for the targeted tissue and for intracellular delivery with the objective to increase efficiency and efficacy while sparing or minimizing toxic effects to the non-target tissues.
 - Controlled delivery systems for enhanced patients' convenience and quality of life.

EXAMPLES: Combination therapies, chimeras and Endo-metabolism

NEW TARGETS: REVISITING THE CLASSICS

Ipsen's expertise in the biosynthesis of steroids has enabled the Group to explore new pathways, such as the steroid sulfatase enzyme inhibitors. This family of enzyme is key in the conversion of steroids sulfate into their biologically active form. The fact that key steroid intermediates are being stored in the form of sulfate has not been fully appreciated until the identification of biosynthetic pathways that are critical in the release of estrogenic and androgenic substances in target organs.

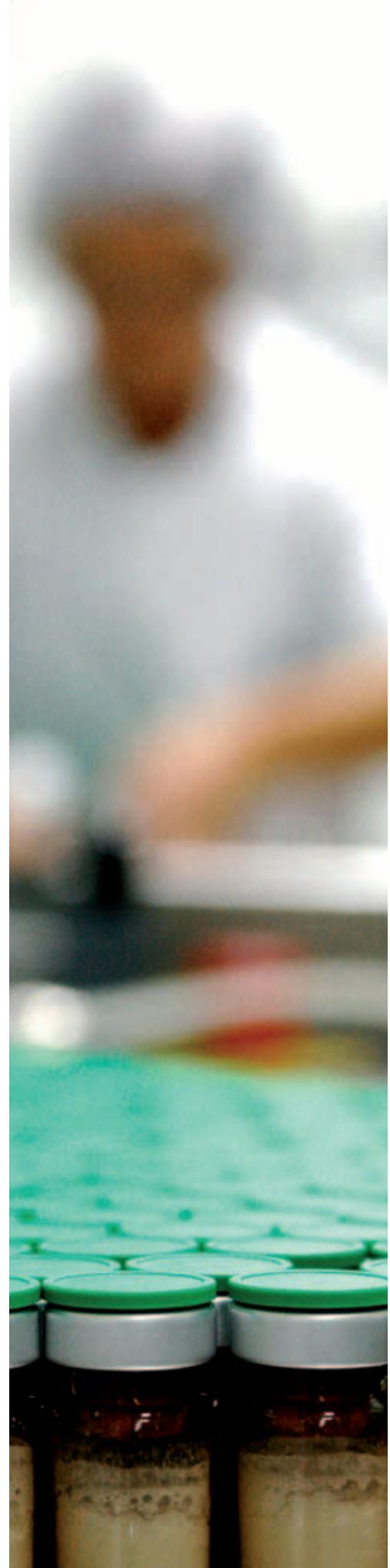
Ipsen has experimentally validated the contributory role of the sulfatase enzyme as a diagnostic and prognostic factor for breast, ovarian, prostate and endometrial cancers, and developed an inhibitor which is now being evaluated clinically.

COMBINATION THERAPIES AND CHIMERAS

Short stature

Combination therapies have been widely used in the treatment of HIV as well as in oncology.

Ipsen's approach consists in applying such combination therapies to endocrinology, either as a physical association or as specifically designed compounds bearing multiple pharmacological entities. For instance, in the treatment of short statures, it is established that children suffering from organic growth hormone deficiency should be treated with rhGH, whereas patients with severe primary IGFD should be treated with rhIGF-I. However, between these two extreme conditions, some patients suffer from Idiopathic Short Stature (ISS). Ipsen is developing a combination therapy associating GH and IGF-I to provide these children with a therapeutic solution.





THERAPEUTIC ADVANCES TO ADDRESS MEDICAL NEEDS

EXAMPLE: Combination therapies, chimeras and Endo/metabolism



In November 2007, Celera and Ipsen entered into a research collaboration to develop means to predict the response of short stature children to a specific treatment. The initial phase of the collaboration will focus on the identification and characterization of genetic markers relating to this condition. Assuming the first phase of this collaboration is completed successfully, the next goal will be to develop diagnostic assays to be validated during clinical trials by Ipsen. If successful, these trials would form the basis for commercial companion diagnostic tests to Ipsen's short stature therapies. This collaboration between diagnostic and a pharmaceutical companies aims at improving therapeutic availability through the practice of personalized disease management. The potential outcomes from this partnership could lead to the development of tests to support the rationale use of Ipsen's medicines in broader indications for short stature.

Pituitary adenomas

Ipsen has synthesised a novel chimeric compound, dopastatin, which combines a somatostatin analogue and a dopamine agonist to achieve a synergic therapeutic effect in the treatment of pituitary adenoma such as acromegaly, as well as neuroendocrine tumours. The Group is currently studying this molecule whose spectrum of activity is wider than that of commercial somatostatin analogues. Ipsen hopes it will reach beyond symptomatic treatment to achieve tumor regression thus providing a therapeutic alternative to surgery for these patients who are poor responders to conventional therapy.

Neurodegenerative diseases

For neurodegenerative conditions, Ipsen has designed several chimeric compounds, i.e. compounds endowed with several

pharmacological activities to protect neuronal mitochondria (the intracellular organelles responsible for the production of energy) in connection with neurodegenerative conditions, such as Parkinson's and Huntington's diseases or amyotrophic lateral sclerosis.

Metabolism

By leveraging its technology platforms mostly in the area of peptide engineering and advanced delivery systems, Ipsen has built world class expertise in the area of metabolic diseases with lead drug candidates for the treatment of:

- diabetes: GLP-1 and GIP; both incretins able to stimulate the release of insulin upon elevated level of dietary sugars and lipids;
- feeding disorders such as cachexia (ghrelin agonists);
- obesity (MSH/MC4) and control of diabetes.

Taspoglutide was selected from a family of long-acting glucagons-like peptide-1 (GLP-1) analogues with structural modifications of the original human sequence which confer intrinsic controlled release properties ranging from once a day to twice a month.

Taspoglutide is being developed as an innovative treatment for patients with type 2 diabetes mellitus, the fourth leading cause of death in most developed countries.

Roche exercised its option to license Taspoglutide from Ipsen in 2006 and acquired exclusive worldwide rights with the exception of Japan and France (co-marketing). Roche moved this drug into phase III clinical trials in June 2008.

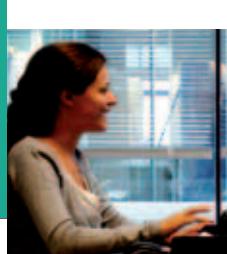
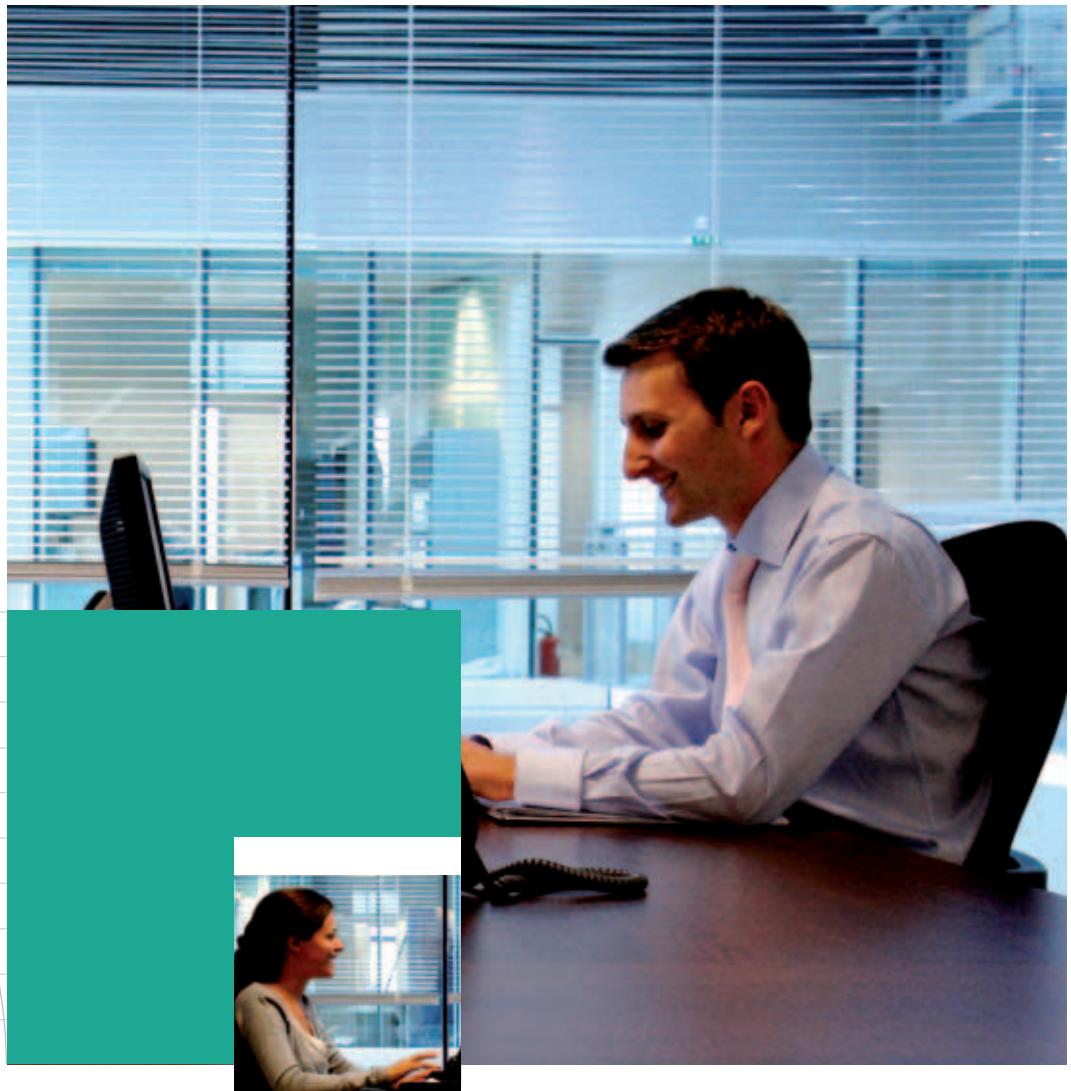
In Japan, Ipsen's partner Teijin jointly with Chugai is conducting phase II clinical trial.

Besides, Ipsen is exploring the role of other gut or brain peptide hormones (ghrelin, MSH/MC4 respectively) in regulating appetite, food intake and gastro-intestinal functions such as transit with two priorities:

- Cachexia (severe weight loss), which is often the cause of functional disorders in the elderly, cancer patients and patients with chronic illnesses.
- Obesity probably one of the most characteristic conditions of the 21st century worldwide.



3



A FAR REACHING PARTNERING NETWORK

SALK INSTITUTE

CEA

ERINE

INSERM



A FAR REACHING PARTNERING NETWORK



For several decades Ipsen has established partnerships with universities, collaborating with world-renowned academic research teams. Nowadays, Ipsen continues more than ever to rely on its access to academic institutions as a source of knowledge toward the fundamental understanding of diseases and therefore the identification of suitable targets for therapeutic intervention

Four collaborative agreements epitomize Ipsen's expertise in homeostasis:

SALK INSTITUTE (La Jolla, California)



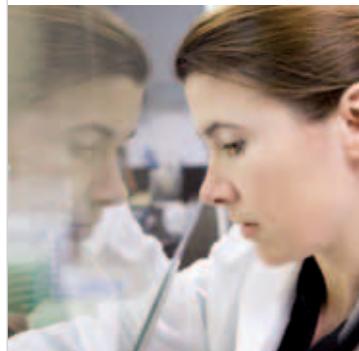
In January 2008, a partnership agreement was announced with the Salk Institute. The Salk Institute for biological studies is an independent non-profit organization dedicated to fundamental discoveries in life sciences, the improvement of human health and the training of future generations of researchers. This major agreement creates the Ipsen Life Sciences Program at the Salk Institute, by which Ipsen gains access to cutting edge technologies in life sciences and advanced knowledge in the field of proliferative and degenerative diseases.

Ipsen and the Salk have been involved in a longstanding partnership, with such discoveries as somatostatin, GHRH...

CEA (France)

In October 2005, Ipsen signed a letter of intention with the French Atomic Energy Commission (CEA) on research projects covering the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases using one of the most advanced brain imaging platform in Europe.

ERINE (Rotterdam, Netherlands)



ERINE (Erasmus Research Institute for NeuroEndocrinology) was created in December 2007. Ipsen and the Erasmus University Medical Center Rotterdam extended their alliance by concluding a collaboration agreement to identify and progress therapeutic concepts and innovative products within the fields of endocrinology, diabetes and metabolism.

INSERM (France)

Ipsen has signed several agreements with Inserm on various research programmes, especially in the treatment of breast and prostate cancer, as well as for endocrinology programmes.

4



MAIN RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAMMES





MAIN RESEARCH AND DEVELOPMENT PROGRAMMES

PRECLINICAL

ONCOLOGY

BIM 46187

Anticancer agent, G-Protein signal

CDC25 PHOSPHATASE INHIBITORS

Anticancer agent (cell cycle)

ANGIOMATES (STX 140)

Anticancer agent,
tubulin/anti-angiogenic

ENDOCRINOLOGY

MSH AGONISTS FOR THE MC4 RECEPTOR

Metabolic disorders

GHRELIN AGONISTS

Regulation of food intake and
gastro-intestinal function and
treatment of cachexia

SUSTAINED-RELEASE RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE

Long-term treatment of growth
failure in children and growth
hormone deficiency in adults

DOPASTATIN

Symptomatic treatment of pituitary
and neuroendocrine tumours

PHASE I

ONCOLOGY

BN 83495

Post-menopausal breast cancer
expressing oestrogen receptors

BN 83495

Metastatic prostate cancer

ELOMOTECAN (BN 80927)

Advanced metastatic cancers

PHASE II

ONCOLOGY

DIFLOMETECAN (BN 80915)

Advanced metastatic cancers

ENDOCRINOLOGY

DOPASTATIN

Acromegaly

IGF-1 AND GROWTH HORMONE

Combination therapy for the treatment of idiopathic short stature

OTHER PROGRAMMES

OBI-1

Haemostasis

PHASE III

ONCOLOGY

DECAPEPTYL®

Combined hormone therapy for premenopausal breast cancer

DECAPEPTYL®

6 month sustained-release formulation (*partnership with Debiopharm*)
Europe: regulatory review

TOREMIFEN CITRATE

Treatment of side effects induced by androgen-deprivation therapy

ENDOCRINOLOGY

SOMATULINE® AUTOGEL®

Co-administration with pegvisomant

SOMATULINE® AUTOGEL®

Asymptomatic neuroendocrine tumours

SOMATULINE® DEPOT®

Symptomatic treatment of neuroendocrine tumours (United States)

INCRELEX®

Primary deficit in IGF-1

TASPOGLUTIDE (R1583/BIM 51077)

Type 2 diabetes (*partnership with Roche*)

OTHER PROGRAMMES

TANAKAN®

Age-related cognitive impairment

DYSPORT®

Cervical dystonia

United States: regulatory review

RELOXIN®

Aesthetic medicine

Europe: regulatory review

(*partnership with Galderma*)

United States: regulatory review

(*partnership with Medicis*)

*Innover pour mieux soigner



www.ipsen.com