

RAPPORT ANNUEL  
2007







# SOMMAIRE

■	PROFIL	01
■	CHIFFRES CLÉS 2007	02
■	MESSAGE DU PRÉSIDENT	04
■	PRINCIPAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT	06
■	IPSEN DANS LE MONDE	08
■	CARNET DE L'ACTIONNAIRE	10
■	<b>STRATÉGIE</b>	13
	Croissance des domaines thérapeutiques ciblés	15
	Expansion géographique	18
	Optimisation des produits de médecine générale	19
■	<b>SAVOIR-FAIRE</b>	21
	Découvrir de nouvelles molécules	22
	Développer de nouvelles solutions thérapeutiques	24
	Oncologie	26
	Endocrinologie	30
	Désordres neuromusculaires	34
	Médecine générale	36
■	<b>RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE</b>	41
	Ressources humaines	42
	Environnement	44
	La Fondation Ipsen	46
	Mécénat	48
	Gouvernance d'entreprise	50
■	<b>ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS</b>	53

## PROFIL



Près de **4 000**  
collaborateurs dans le monde.

**920,5 M€**  
de chiffre d'affaires consolidé en 2007.

**20,1%** du chiffre d'affaires  
consolidé consacré à la R&D en 2007.

**Ipsen est un groupe pharmaceutique international spécialisé, tourné vers l'innovation, qui commercialise actuellement plus de 20 médicaments et rassemble près de 4 000 collaborateurs dans le monde.**

Sa stratégie de développement repose sur une complémentarité entre les produits de spécialité, moteurs de sa croissance, issus des domaines thérapeutiques qu'il cible (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), et les produits de médecine générale qui contribuent notamment au financement de sa recherche. La localisation de ses quatre centres de Recherche et Développement (Paris, Boston, Barcelone, Londres) et sa plate-forme d'ingénierie des peptides et des protéines lui permettent d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires et d'accéder à un personnel de grande qualité. Plus de 700 personnes sont affectées aux activités de R&D, avec pour mission la découverte et le développement de médicaments innovants au service des patients. Cette stratégie est également soutenue par une politique active de partenariats. En 2007, les dépenses de R&D ont atteint environ 185 millions d'euros, soit plus de 20% du chiffre d'affaires consolidé, qui s'est élevé à 920,5 millions d'euros. Le produit des activités ordinaires\* s'est établi à 993,8 millions d'euros au terme du même exercice.

\* Le produit des activités ordinaires est composé du chiffre d'affaires et des redevances et paiements perçus suite à des partenariats et des prestations diverses.

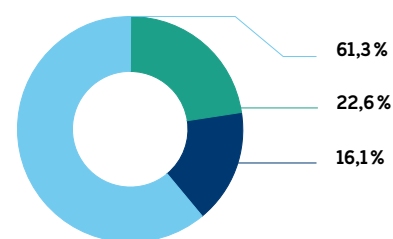
# CHIFFRES CLÉS 2007

CHIFFRE D'AFFAIRES  
PAR DOMAINES THÉRAPEUTIQUES



- **Médecine de spécialité 53,6 %**  
Oncologie 25,5 %  
Endocrinologie 14,1 %  
Désordres neuromusculaires 14,0 %
- **Médecine générale 42,7 %**  
Gastro-entérologie 18,7 %  
Troubles cognitifs 13,0 %  
Cardio-vasculaire 10,3 %  
Autres 0,7 %
- **Activité liée aux médicaments 3,7 %**  
(vente de principes actifs et de matières premières)

CHIFFRE D'AFFAIRES  
PAR ZONES GÉOGRAPHIQUES



- **Principaux pays d'Europe de l'Ouest 61,3 %**  
France 38,5 %  
Italie 7,1 %  
Espagne 6 %  
Allemagne 5,2 %  
Royaume-Uni 4,5 %
- **Autres pays d'Europe 22,6 %**
- **Reste du monde 16,1 %**

CHIFFRE D'AFFAIRES DES PRINCIPAUX PRODUITS DU GROUPE (EN M€)

	2007	2006	variation 2007/2006
Décapeptyl®	235,1	221,9	+ 6,0 %
Dysport®	128,7	113,3	+ 13,6 %
Tanakan®	119,3	129,9	- 8,1 %
Somatuline®	103,6	92,2	+ 12,4 %
Smecta®	88,9	80,3	+ 10,6 %
Nisis® et Nisisco®	53,7	50,7	+ 6,0 %
Forlax®	51,8	46,3	+ 12,0 %
Ginkor Fort®	36,9	41,7	- 11,5 %
NutropinAq®	23,7	14,7	+ 60,8 %

Croissance de **11,2%**  
du chiffre d'affaires des produits  
de médecine de spécialité.

Croissance de **9,1%**  
des volumes de médicaments vendus.

Croissance de **14,9%**  
du chiffre d'affaires hors des principaux  
pays d'Europe de l'Ouest.

#### PRODUIT DES ACTIVITÉS ORDINAIRES\* (EN M€)

2007 : 993,8



2006 : 945,3



**+ 5,1%**

#### CHIFFRE D'AFFAIRES (EN M€)

2007 : 920,5



2006 : 861,7



**+ 6,8%**

#### DÉPENSES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT (EN M€)

2007 : 184,7



2006 : 178,3



**+ 3,6%**

#### RÉSULTAT OPÉRATIONNEL (EN M€)

2007 : 208,9



2006 : 187,2



**+ 11,6%**

#### RÉSULTAT CONSOLIDÉ (EN M€)

2007 : 150,6



2006 : 144,0



**+ 4,6%**

\* Le produit des activités ordinaires est composé du chiffre d'affaires et des redevances et paiements perçus suite à des partenariats et des prestations diverses.

## MESSAGE DU PRÉSIDENT

JEAN-LUC BÉLINGARD



### 2007 RESTERA UNE ANNÉE DE SUCCÈS MAJEURS ET DE CONSOLIDATION DU SOCLE DE NOS RÉALISATIONS FUTURES.

Les autorisations de mise sur le marché de Somatuline® aux États-Unis et d'Increlex® en Europe marquent en effet la création d'une franchise mondiale en endocrinologie. Somatuline® Depot est le premier produit issu de la R&D du Groupe Ipsen approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA). Ipsen est plus que jamais positionné comme un acteur clé dans le domaine de l'innovation.

Dans un environnement difficile et concurrentiel, Ipsen s'est donné pour objectif d'améliorer encore ses performances pour porter sur le marché, dans les meilleurs délais, un portefeuille compétitif et cohérent de molécules issues tant de l'effort interne de Recherche que de ses activités d'alliances et de partenariats.

### CETTE STRATÉGIE S'EST ACCOMPAGNÉE D'UNE RÉORGANISATION OPÉRATIONNELLE.

La décision d'articuler le département Recherche et Développement autour de deux structures distinctes, "Découverte et Innovation" et "Corporate Development", est un acte fondateur visant à développer des expertises accrues dans chacun de ses domaines en apportant un regard objectif. Cette démarche vise ainsi *in fine* à enrichir encore notre pipeline de candidats médicaments, en effectuant notamment une sélection et une gestion optimales du portefeuille de molécules issues de notre Recherche ou de partenariats. Un accord tel que celui signé en janvier 2008 avec le Salk Institute en Californie contribue à renforcer les liens extrêmement étroits entre la recherche académique d'excellence et Ipsen, afin de transformer les connaissances en solutions médicales.

Notre stratégie active d'alliances, engagée depuis plusieurs années, s'est ainsi poursuivie en 2007 sur un rythme extrêmement dynamique, avec les accords signés avec MSD, Galderma, PregLem, GTF, bioMérieux, Debiopharm, Celera et l'université Erasmus de Rotterdam. Cette politique a permis d'enrichir notre pipeline, de valoriser plusieurs molécules issues de notre recherche et de renforcer le positionnement d'Ipsen dans ses domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires).

**“NOTRE STRATÉGIE ACTIVE D’ALLIANCES A PERMIS D’ENRICHIR NOTRE PIPELINE, DE VALORISER PLUSIEURS MOLÉCULES ISSUES DE NOTRE RECHERCHE ET DE RENFORCER LE POSITIONNEMENT D’IPSEN DANS SES TROIS DOMAINES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉS.”**

**EN 2007, IPSEN A, UNE FOIS ENCORE, ATTEINT L’ENSEMBLE DE SES OBJECTIFS, TANT EN TERMES DE CROISSANCE QUE DE RENTABILITÉ.**

Ce respect de nos engagements est étroitement lié à une volonté continue d’amélioration de nos performances en contrôlant nos coûts et en mettant en œuvre des programmes d’optimisation de la productivité. L’efficacité de cette stratégie de croissance continue a permis à Ipsen, seulement deux ans après sa première cotation sur Euronext™, d’intégrer l’indice SBF 120 de la Bourse de Paris. Cette décision du Conseil Scientifique des Indices reflète la qualité de notre société et vient récompenser les efforts de nos équipes.

**DANS CE CONTEXTE, L’ANNÉE 2008, CARACTÉRISÉE PAR DE GRANDS ENJEUX RÉGLEMENTAIRES, CLINIQUES ET COMMERCIAUX, SERA DÉTERMINANTE POUR L’AVENIR D’IPSEN.**

D’un point de vue réglementaire, nous poursuivons une stratégie active d’enregistrement mondial de notre toxine botulique: la FDA a validé en janvier 2008 le dépôt de la demande de mise sur le marché de Dysport® aux États-Unis.

Par ailleurs, l’avis favorable émis par l’Agence européenne du médicament (EMA) pour la mise sur le marché d’Adenuric® (febuxostat) devrait permettre un enregistrement européen dans le courant 2008, tandis que nous prévoyons de soumettre une demande d’autorisation de mise sur le marché du citrate de torémifène (Acapodene®) en Europe d’ici à la fin de l’année.

D’un point de vue clinique, 2008 sera une année d’activité importante : en effet, l’étude clinique de phase II sur notre facteur VIII recombinant OBI-1 est maintenant achevée; nous évaluons les résultats et analysons les actions à mettre en œuvre pour poursuivre le développement du produit. Nous attendons en outre les résultats des études de phase I menées sur l’antitumoral prometteur BN 83495 (STX 64) et sur la dopastatine, ciblant différentes pathologies liées aux adénomes hypophysaires.

Enfin, d’un point de vue commercial, notre développement en Amérique du Nord demeure une priorité, et nous suivrons avec attention l’évolution des ventes de Somatuline® aux États-Unis, tout en effectuant un choix de commercialisation dans ce pays pour Dysport®.

En conclusion, je tiens à remercier l’ensemble des collaborateurs d’Ipsen pour leur professionnalisme et leur performance. Je souhaite également souligner la qualité du soutien apporté par nos actionnaires, et exprimer ma gratitude au corps médical et aux patients pour la confiance qu’ils nous accordent.

## PRINCIPAUX PROGRAMMES DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le dynamisme d'Ipsen en matière de programmes de recherche et développement est le moteur de sa croissance future. Le processus qui consiste à mener une molécule jusqu'à son approbation par les autorités réglementaires est classiquement segmenté en différents stades, du préclinique jusqu'aux essais cliniques de phases I, II et III. Au cours du stade préclinique, les chercheurs du Groupe étudient les effets des molécules innovantes sur des systèmes cellulaires ou des organes isolés, *in vitro* ou dans des modèles animaux. Si ces études révèlent que le composé répond aux objectifs thérapeutiques fixés, le développement se poursuit par la réalisation d'essais cliniques, dont le but principal est d'établir la preuve de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du futur médicament chez l'homme. À l'issue des différentes études cliniques, un dossier d'enregistrement est soumis aux autorités réglementaires.

Ipsen a mis en place un modèle original d'organisation de son processus de Recherche et Développement. Depuis 2007, la division R&D est articulée autour de deux entités : « Découverte et Innovation », dédiée à la découverte de nouvelles entités chimiques, et « Corporate Development », dont la mission est d'amener jusqu'au marché un portefeuille cohérent de molécules. Ipsen se donne ainsi les moyens de renforcer la créativité et la productivité de sa recherche tout en accélérant la mise sur le marché de ses molécules au niveau mondial.

Enfin, quatre « Portfolio Management Teams » ont été créés afin de définir la stratégie de portefeuille d'Ipsen et d'en coordonner l'exécution, de promouvoir une vision claire et alignée de cette stratégie au sein du Groupe, et de garantir la visibilité des principaux enjeux et réalisations. Ces quatre équipes (oncologie, endocrinologie, désordres neuromusculaires et médecine générale) sont pleinement opérationnelles en 2008.

## UN PIPELINE PROMETTEUR DE PLUS DE 20 PROGRAMMES\*

### Préclinique

#### ONCOLOGIE

ANGIOMATES (STX 140)  
Agent anticancéreux,  
tubuline/anti-angiogénique

BIM 46187  
Agent anticancéreux, signalisation  
protéines G

INHIBITEURS DE PHOSPHATASES CDC25  
Agent anticancéreux (cycle cellulaire)

#### ENDOCRINOLOGIE

AGONISTES DE LA GHRÉLINE  
Régulation de la prise alimentaire  
et de la fonction gastro-intestinale  
et traitement de la cachexie

AGONISTES DE LA MSH SPÉCIFIQUE  
POUR LE RÉCEPTEUR MC4  
Maladies métaboliques

INHIBITEURS DE L'ENZYME 11 $\beta$ HSD  
Traitement des syndromes métaboliques

HORMONE DE CROISSANCE  
HUMAINE RECOMBINANTE  
À LIBÉRATION PROLONGÉE  
Traitement à long terme des petites tailles  
chez l'enfant et insuffisance en hormone  
de croissance chez l'adulte

\*au 31 mars 2008



## Phase I

### ONCOLOGIE

BN 83495 (STX 64)  
Cancer du sein post-ménopause  
exprimant des récepteurs  
œstrogéniques

ÉLOMOTÉCAN (BN 80927)  
Cancers métastatiques avancés

### ENDOCRINOLOGIE

DOPASTATINE  
Traitement symptomatique  
des tumeurs hypophysaire  
et neuroendocrinienne

## Phase II

### ONCOLOGIE

DIFLOMOTÉCAN (BN 80915)  
Cancers métastatiques avancés

### ENDOCRINOLOGIE

BIM 51077 (R1583)  
Diabète de type 2 (en partenariat  
avec Roche depuis juillet 2006)

### AUTRE PROGRAMME

OBI-1  
Hémostase

## Phase III

### ONCOLOGIE

DÉCAPEPTYL®  
Thérapie hormonale combinée  
pour cancer du sein préménopause

### DÉCAPEPTYL®

Formulation à libération prolongée  
sur une durée de 6 mois en partenariat  
avec Debiopharm

SOMATULINE® AUTOGEL®  
Tumeurs neuroendocriniennes  
asymptomatiques

### ACAPODENE®

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

### ENDOCRINOLOGIE

SOMATULINE® AUTOGEL®  
Co-administration  
avec le pegvisomant

### 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

## IPSEN DANS LE MONDE

## PRINCIPAUX ÉVÉNEMENTS EN 2007

### ÉTATS-UNIS

#### DÉVELOPPEMENT DE LA PRÉSENCE COMMERCIALE

- Autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Depot pour le traitement de l'acromégalie. Ce médicament, déjà commercialisé sous le nom de Somatuline® Autogel® en dehors des États-Unis, devient le premier produit issu de la R&D du Groupe approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA).
- Validation par les autorités réglementaires américaines (FDA) du dépôt de la demande de mise sur le marché de Dysport® dans la dystonie cervicale.

#### PROGRAMME DE RECHERCHE FONDAMENTALE DANS LES SCIENCES DE LA VIE AVEC LE SALK INSTITUTE

Ipsen accède à de nouvelles technologies de pointe ainsi qu'aux connaissances les plus avancées dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives.

### EUROPE ET AMÉRIQUE LATINE

#### ACCÉLÉRATION DE LA PÉNÉTRATION COMMERCIALE DE LA TOXINE BOTULIQUE

En 2007, Ipsen a accordé à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de sa toxine botulique pour les indications de médecine esthétique au Brésil, en Argentine, au Paraguay ; ainsi que les droits de développement pour l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est.

### EUROPE

#### EXTENSION DU PORTEFEUILLE DE PRODUITS

- Autorisation de mise sur le marché d'Increlex®, pour lequel Ipsen a reçu de Tercica les droits de développement et de distribution en Europe et dans certains autres territoires en octobre 2006.
- Recommandation de l'Agence européenne du médicament (EMA) d'autoriser la mise sur le marché d'Adenuric® (febuxostat, issu du partenariat avec Teijin) pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de goutte.

### FRANCE

#### INVESTISSEMENT DE 55 MILLIONS D'EUROS SUR LE SITE DE DREUX D'ICI À 2011

Ce programme permettra au Groupe Ipsen de renforcer son activité de Recherche et Développement en spécialisant le site de Dreux dans trois activités stratégiques : la formulation, le développement analytique et la production de lots destinés à la recherche préclinique et clinique.

#### OPTIMISATION DU PORTEFEUILLE DE PRODUITS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

- Accord avec MSD pour le comarketing d'Adavance® dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.
- Cession au groupe GTF des autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort® pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

### PAYS-BAS

#### ACCORD DE COLLABORATION ENRICHIE AVEC LE CENTRE MÉDICAL ERASMUS DE ROTTERDAM

Création de l'Erasmus Research Institute for NeuroEndocrinology (ERINE) en partenariat avec le Centre médical Erasmus de Rotterdam pour l'identification et le développement de concepts thérapeutiques et de produits innovants dans les domaines de l'endocrinologie, du diabète et du métabolisme.

### ROYAUME-UNI

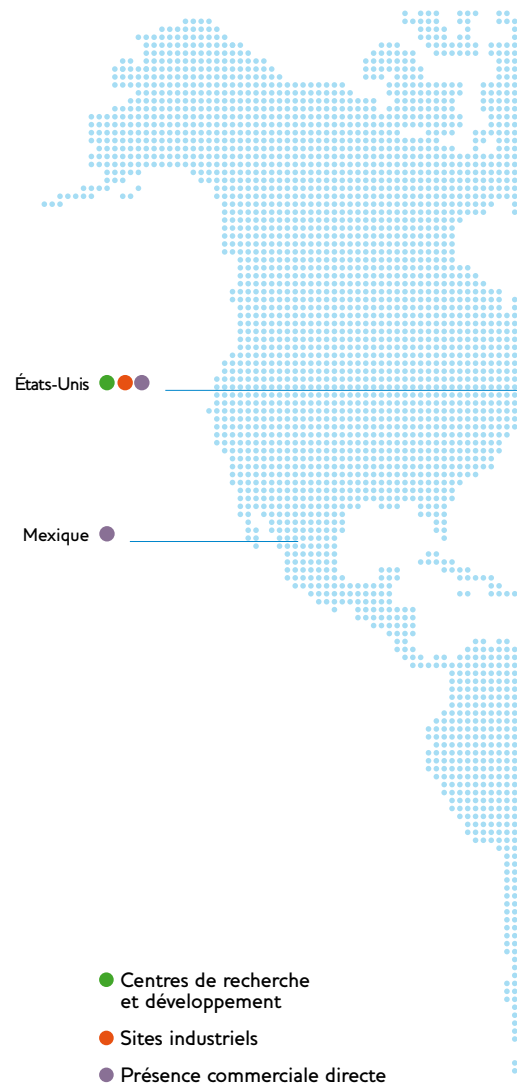
#### EXTENSION DES CAPACITÉS DE PRODUCTION DU SITE DE WREXHAM

Représentant un investissement de 55 millions d'euros, un nouveau bâtiment devrait être opérationnel en 2010. Ipsen renforce ainsi considérablement ses capacités de production de Dysport®/Reloxin®. Le site prépare également les inspections nécessaires dans le cadre du processus d'obtention de l'agrément des autorités réglementaires américaines (FDA) prévues en 2008.

### ASIE

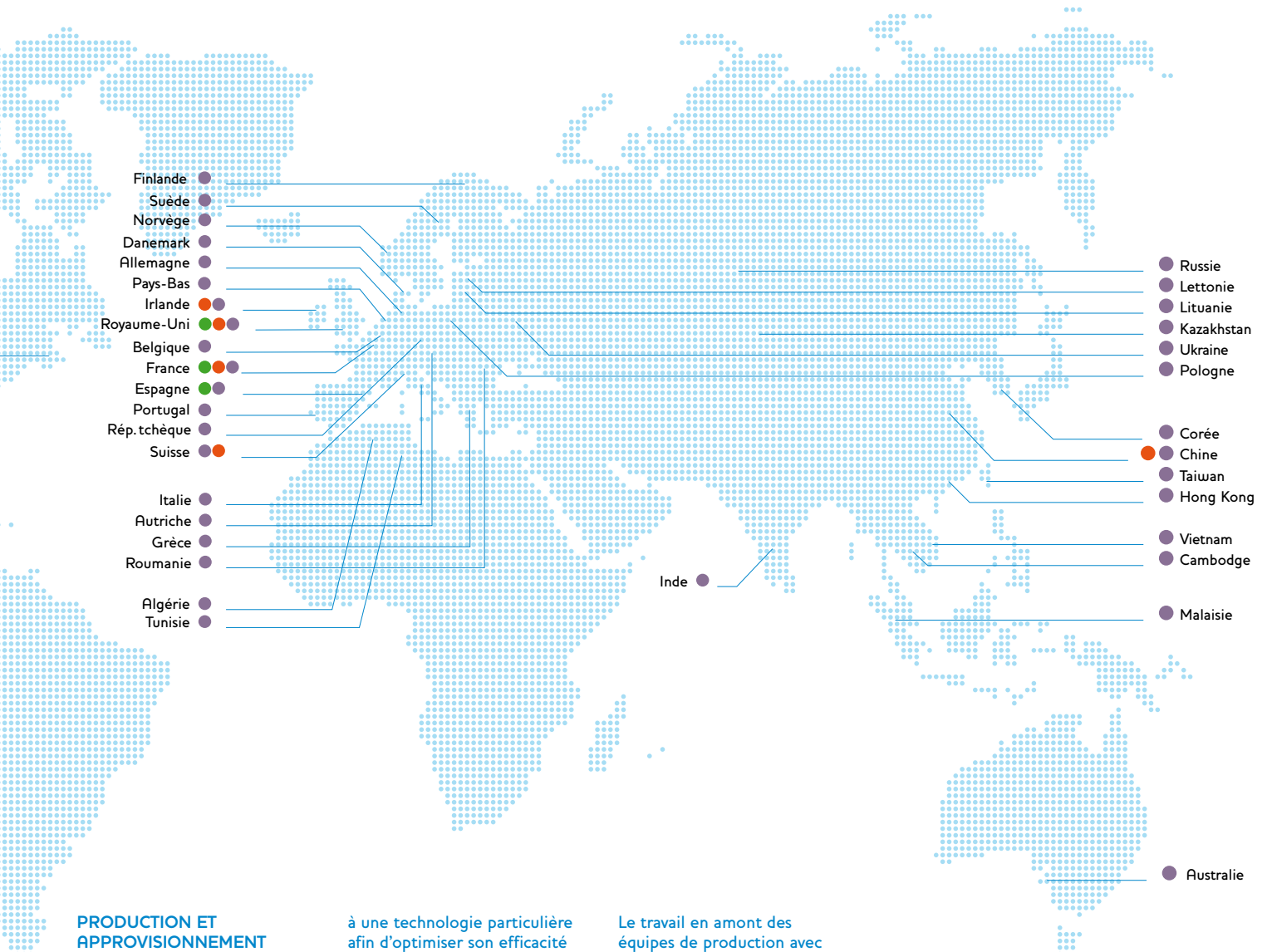
#### UNE CROISSANCE DE 16,1% EN 2007

Au cours de l'année 2007, les ventes générées en Asie ont augmenté de 16,1% grâce notamment aux performances de Smecta® et de Décapeptyl® en Chine.



Une présence commerciale directe  
dans plus de **30** pays.

Des produits commercialisés  
dans plus de **100** pays.



**PRODUCTION ET APPROVISIONNEMENT AU SERVICE DE L'EXCELLENCE**

Ipsen dispose de sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse, en Chine et aux États-Unis, ainsi que de plantations et stations de séchage de feuilles en France, en Chine et aux États-Unis. Chacun des sites de fabrication du Groupe est consacré

à une technologie particulière afin d'optimiser son efficacité opérationnelle. Par exemple, le site de Dublin (Irlande) est dédié à la purification et la formulation des protéines, tandis que celui de Dreux (France) se consacre à la fabrication et au conditionnement de grands volumes de formulations orales. Par ailleurs, Ipsen a adopté un processus d'amélioration continue de la productivité de ses procédés de fabrication.

Le travail en amont des équipes de production avec celles du développement ou de la recherche permet un enrichissement mutuel. Cette intégration est nécessaire pour améliorer la qualité du produit, garantir la sécurité du patient et développer les méthodes de fabrication les plus performantes dans une logique d'optimisation des coûts.

# CARNET DE L'ACTIONNAIRE

## COTATION :

Compartment A du marché  
Eurolist by Euronext™

## CODE ISIN :

FR 0010259150

## SYMBOLE :

IPN

## DÉNOMINATION FTSE :

486 – Pharmacie

## SECTEUR D'ACTIVITÉ ICB :

4577 – Pharmacie

## VALEUR NOMINALE :

1 euro

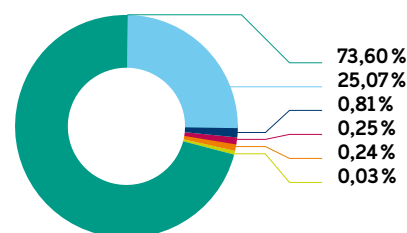
## PREMIÈRE COTATION :

7 décembre 2005

## RELATIONS INVESTISSEURS :

David Schilansky  
investor.relations@ipsen.com

## RÉPARTITION DU CAPITAL au 31 décembre 2007



■ Mayroy	<b>73,60 %</b>
■ Public	<b>25,07 %</b>
■ Actions propres	<b>0,81 %</b>
■ Salariés	<b>0,25 %</b>
■ Autres nominatifs	<b>0,24 %</b>
■ Administrateurs	<b>0,03 %</b>

## CALENDRIER FINANCIER 2008

31 janvier	Chiffre d'affaires 2007
27 février	Résultats 2007
29 avril	Chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> trimestre 2008
4 juin	Assemblée générale des actionnaires
11 juin	Paiement du dividende 2007*
31 juillet	Chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> semestre 2008
29 août	Résultat du 1 <sup>er</sup> semestre 2008
30 octobre	Chiffre d'affaires des 9 premiers mois

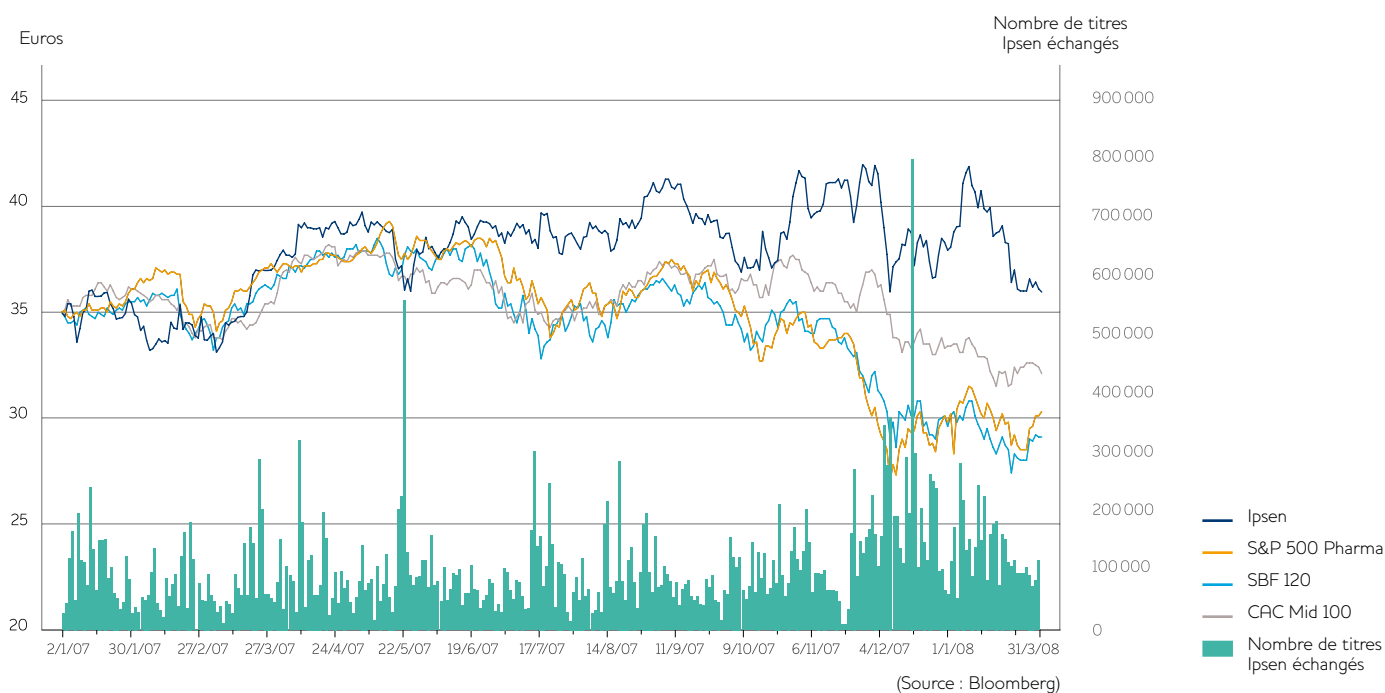
\* Sous condition d'approbation par l'Assemblée générale du 4 juin 2008.



**1,79 €** Résultat dilué par action.  
(sur la base du nombre moyen d'actions en circulation)

Un dividende 2007 de 0,66 € en croissance de  
**10%** par rapport à celui versé en 2006  
(dividende soumis à l'approbation  
des actionnaires).

**COMPARAISON DE L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION IPSEN AVEC CELLE DES PRINCIPAUX INDICES BOURSIERS  
du 2 janvier 2007 au 31 mars 2008 (rebasé sur le cours de l'action Ipsen au 2 janvier 2007)**



Les titres Ipsen sont admis au service de règlement différé (SRD) depuis le 28 mars 2007.  
Depuis le 24 décembre 2007, l'action d'Ipsen fait partie de l'indice de référence SBF 120.

**ÉVOLUTION DU COURS DE BOURSE DE L'ACTION IPSEN  
entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 mars 2008**

Cours de l'action moyen	38,00 €
Plus haut	41,99 €
Plus bas	33,11 €
Variation en % (entre le cours le plus haut et le cours au 1 <sup>er</sup> janvier 2007)	20 %
Nombre moyen d'actions négociées par jour	108110







## STRATÉGIE

En associant une démarche de développement active sur ses trois domaines de médecine de spécialité et une démarche de rationalisation de son portefeuille de produits de médecine générale, Ipsen a choisi d'ancrer solidement les bases d'une stratégie de croissance rentable.

Il consacre 184,7 M€ à la R&D, soit 20,1% de son chiffre d'affaires, un pourcentage qui se situe dans la fourchette haute des investissements habituellement réalisés dans le secteur pharmaceutique.

En mettant en œuvre une politique soutenue d'alliances et de partenariats à travers le monde, le Groupe Ipsen se donne les moyens d'une croissance globale et équilibrée.

**20,1%**  
du chiffre d'affaires  
consacré à la R&D

## STRATÉGIE



Ipsen a mis en place une stratégie de croissance rentable, ciblée sur des domaines thérapeutiques spécialisés lui ouvrant de fortes opportunités d'expansion. En effet, dans le traitement de certaines maladies graves pour lesquelles les attentes thérapeutiques restent largement insatisfaites, les coûts de développement clinique sont moindres, l'évaluation du rapport bénéfice sur risque est plus favorable et la mise en place d'un réseau commercial plus accessible.

Fort de son expertise technologique et commerciale, et soutenu par sa solidité financière, Ipsen a ainsi développé trois axes majeurs :

- **une stratégie de croissance** dans trois domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires) où le Groupe entend devenir un acteur majeur ;
- **une stratégie d'expansion** géographique dans les marchés les plus prometteurs, notamment aux États-Unis ;
- **une stratégie d'optimisation** de ses produits de médecine générale mise en œuvre en procédant à des investissements sélectifs.

Ces axes de développement s'appuient en outre sur :

- **une politique de partenariats** dans l'ensemble de ses domaines thérapeutiques. Certains partenariats permettent d'obtenir des ressources ou des compétences technologiques complémentaires pour des programmes dont le Groupe ne souhaite pas financer seul le développement, ou pour ouvrir de nouveaux champs de recherche. D'autres visent à valoriser des produits issus de sa recherche, mais qui n'entrent pas dans ses domaines thérapeutiques ciblés, en octroyant à des partenaires des licences pour les développer et les commercialiser à travers le monde. D'autres encore sont d'ordre commercial pour rentabiliser le réseau de distribution en obtenant le droit de commercialiser des produits appartenant à des tiers dans des pays, notamment la France en médecine générale, où Ipsen dispose déjà d'une présence commerciale ;
- **une politique de veille et de réactivité** dans d'autres domaines thérapeutiques où le Groupe développe et commercialise des produits en fonction de ses compétences, en matière soit de R&D, soit de commercialisation.





STRATÉGIE

CROISSANCE  
DES DOMAINES  
THÉRAPEUTIQUES  
CIBLÉS

Ipsen a choisi de se spécialiser dans trois domaines thérapeutiques ciblés, en proposant des médicaments innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits.

Cette stratégie s'appuie sur une expertise de Recherche et Développement largement développée à partir de ses quatre centres de R&D implantés à Paris, Boston, Londres et Barcelone. La proximité géographique de ces plates-formes technologiques avec des centres de recherche universitaire réputés permet à Ipsen de bénéficier d'une compétence majeure en matière scientifique et de recruter un personnel qualifié.

L'expertise technologique d'Ipsen s'exerce principalement en ingénierie des peptides et des protéines, ainsi qu'en innovation galénique. Elle s'intéresse prioritairement à la découverte de molécules innovantes dans les domaines thérapeutiques de l'oncologie, de l'endocrinologie et des désordres neuromusculaires. L'essentiel des investissements a pour but de contribuer au développement, parmi ces trois domaines thérapeutiques, de solutions thérapeutiques d'avenir.

## LES DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS

### ONCOLOGIE

#### Accès à de nouvelles formulations à libération prolongée de Décapeptyl®

Selon un accord rendu public en octobre 2007, Ipsen accède aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par son partenaire Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois. Les essais cliniques de phase III sont terminés et Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

#### Résultats cliniques de phase III positifs pour Acapodene®

Ipsen prévoit de soumettre avant la fin de l'année 2008 une demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe de ce produit dont il a acquis la licence exclusive de développement et commercialisation en Europe auprès de GTx en septembre 2006.

#### Accord avec bioMérieux dans le domaine du théranostique

En septembre 2007, Ipsen et bioMérieux signent un accord de partenariat pour le développement d'un test de diagnostic compagnon pour la molécule BN 83495 d'Ipsen, actuellement en phase I d'essais cliniques pour le traitement du cancer du sein.

### ENDOCRINOLOGIE

#### Autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Depot aux États-Unis

En août 2007, Somatuline® obtient l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis sous le nom de Somatuline® Depot et devient le premier produit issu de la recherche du Groupe Ipsen approuvé par les autorités réglementaires américaines (FDA).

#### Autorisation de mise sur le marché d'Increlex® en Europe

En août 2007, Increlex® obtient l'autorisation de mise sur le marché européen avec le statut de médicament orphelin qui lui donne une exclusivité commerciale de 10 ans.

#### Phase II d'essais cliniques pour la molécule BIM 51077 (R1583)

Pour cette molécule antidiabétique brevetée d'Ipsen, Roche a acquis les droits exclusifs de licence de développement et de commercialisation dans le monde entier à l'exception du Japon, où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais d'Ipsen), et en France, où Ipsen peut choisir d'exercer des droits de comarketing. Les essais cliniques de phase II menés par Roche sont terminés.

#### Élaboration de tests pharmacogénomiques avec Celera

En novembre 2007, Ipsen signe un accord de collaboration avec la société californienne Celera, pour un programme de recherche visant à développer des biomarqueurs et des tests pharmacogénomiques chez les patients présentant un retard de croissance.



Croissance de **6,8%**  
du chiffre d'affaires en 2007.

Croissance de **11,2%** des ventes  
des produits de médecine de spécialité.

#### DÉSORDRES NEUROMUSCULAIRES

##### Validation du dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Dysport® aux États-Unis.

En janvier 2008, la FDA valide la demande d'autorisation de mise sur le marché américain pour le traitement de la dystonie cervicale.

##### Accords de commercialisation de la toxine botulique dans ses indications esthétiques

En 2006, Ipsen accorde à Medicis le droit de développer, distribuer et commercialiser la toxine botulique d'Ipsen pour son usage par les médecins dans des indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée par Ipsen auprès de la FDA en mars 2008.

En 2007, Ipsen accorde à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport® pour les indications de médecine esthétique au Brésil, en Argentine, au Paraguay ; ainsi que les droits de développement pour l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est.

## STRATÉGIE

EXPANSION  
GÉOGRAPHIQUE

**3** opinions positives des agences réglementaires américaine et européenne en sept mois.

Croissance de **14,9%** des ventes hors des principaux pays d'Europe de l'Ouest en 2007.

Afin d'accroître rapidement sa présence mondiale, Ipsen s'appuie sur un programme actif d'obtention d'enregistrements de ses produits dans les domaines thérapeutiques ciblés et met en œuvre une politique active de partenariats commerciaux. Il vise les marchés les plus prometteurs, notamment les États-Unis.

L'année 2007 marque un tournant avec l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de Somatuline® Depot aux États-Unis. En janvier 2008, la FDA a validé le dépôt de la demande de mise sur le marché de Dysport® dans la dystonie cervicale.

LES PARTENARIATS  
RÉCENTS**DEBIOPHARM**

En octobre 2007, Ipsen et son partenaire Debiopharm étendent l'accord de commercialisation de Décapeptyl® par Ipsen au niveau mondial (sauf Amérique du Nord et Japon) dans ses formulations actuelles et pour les futures formulations à libération prolongée (dépôt de la demande d'enregistrement de la formulation 6 mois prévu en 2008).

**GALDERMA**

En 2007, Ipsen accorde à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport® pour les indications de médecine esthétique au Brésil, en Argentine, au Paraguay ; ainsi que les droits de développement pour l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est.

**MEDICIS**

En mars 2006, Ipsen accorde à Medicis les droits de développement et de distribution de la toxine botulique dans ses indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous la marque Reloxin®.

**TERCICA**

En octobre 2006, Ipsen concède à Tercica les droits exclusifs de commercialisation de Somatuline® Depot aux États-Unis et au Canada, et Tercica accorde à Ipsen les droits exclusifs de commercialisation d'Increlex® dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, des pays du Moyen-Orient et de Taiwan. Somatuline® Depot est désormais commercialisé en Amérique du Nord et Increlex® est en cours de lancement en Europe.



## STRATÉGIE

OPTIMISATION  
DU PORTEFEUILLE  
DE PRODUITS  
DE MÉDECINE  
GÉNÉRALE

Ipsen optimise la rentabilité de son portefeuille de produits de médecine générale en capitalisant sur son expérience historique qui lui apporte de solides compétences dans ce domaine.

Le Groupe procède à des investissements sélectifs et à une gestion optimale du cycle de vie des produits. Cette stratégie est nourrie par une politique de partenariats très structurée, en matière de commercialisation comme en matière de recherche et de développement.

#### Étude pour la prévention de la maladie d'Alzheimer

L'étude GuidAge, actuellement en cours, évalue l'efficacité de l'EGB 761<sup>®</sup>, principe actif de Tanakan<sup>®</sup>, dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients présentant une plainte mnésique spontanée.

## LES DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS

#### Lancement d'Adrovanse<sup>®</sup> en France

En janvier 2007, Ipsen signe un accord avec MSD pour le comarketing d'Adrovanse<sup>®</sup> dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

#### Cession de Ginkor Fort<sup>®</sup>

En août 2007, Ipsen cède au groupe GTF les autorisations de mise sur le marché de Ginkor Fort<sup>®</sup> pour la France, Monaco et Andorre à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008.

#### Avis positif pour la mise sur le marché d'Adenuric<sup>®</sup>

En février 2008, l'Agence réglementaire européenne (EMA) recommande l'autorisation de mise sur le marché d'Adenuric<sup>®</sup> (febuxostat) pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte. Adenuric<sup>®</sup> représente la première avancée majeure du traitement de la goutte depuis plus de 40 ans. Ipsen détient en Europe la licence pour le febuxostat du groupe japonais Teijin, avec lequel il a signé un partenariat en juillet 2003.

#### Licence sur la molécule BA058 d'Ipsen

En septembre 2005, Ipsen accorde à Radius les droits exclusifs mondiaux du BA058 (une molécule issue de la recherche d'Ipsen précédemment connue sous le code BIM 44058), à l'exception du Japon, territoire sur lequel Ipsen a déjà accordé une licence exclusive au groupe japonais Teijin. En 2007, Radius accorde à Novartis une option de licence exclusive mondiale (à l'exception du Japon) pour le développement et la commercialisation du BA058 et de toutes ses formulations.





## SAVOIR-FAIRE

La R&D du Groupe Ipsen se consacre à la découverte et au développement de molécules innovantes et à la gestion du cycle de vie de produits déjà commercialisés: nouvelles formulations, extension d'indications, enregistrement dans d'autres zones géographiques. Les plates-formes technologiques se nourrissent de collaborations universitaires au plus haut niveau.

Plus de **20**  
programmes  
de R&D.

SAVOIR-FAIRE

## DÉCOUVRIR DE NOUVELLES MOLECULES



En consacrant plus de 20% de son chiffre d'affaires à la recherche et au développement, Ipsen poursuit l'objectif ambitieux de se situer parmi les groupes pharmaceutiques les plus innovants.

Il bénéficie des atouts de souplesse et de réactivité d'une entreprise inventive tout en s'appuyant sur des fondamentaux solidement ancrés en matière de recherche. Il développe une approche originale en adoptant une démarche thérapeutique centrée sur la qualité de vie du patient.

En se concentrant sur les maladies hormono-dépendantes, Ipsen aborde la recherche sous ses aspects technologiques les plus pointus.

### DÉCOUVRIR

Le savoir-faire d'Ipsen s'exerce sur plusieurs plates-formes thérapeutiques à travers le monde, proches de centres universitaires, ce qui lui donne accès à des équipes de chercheurs de très haut niveau.

#### BOSTON : INGÉNIERIE DES PEPTIDES ET DES PROTÉINES

L'ingénierie des peptides est centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. L'ingénierie des protéines a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle par la modification sélective de leurs séquences. Les chercheurs du centre de Boston travaillent principalement dans trois domaines: chimie de synthèse, pharmacologie et biotechnologie. Le centre bénéficie d'une expertise particulière en matière de mécanismes physiopathologiques hormono-dépendants dans lesquels les neuropeptides interviennent. L'une des

activités principales de ce centre consiste à modifier la structure de protéines et de peptides endogènes afin d'améliorer leurs propriétés. Le remplacement de certaines séquences protéiques par d'autres peut réduire l'antigénicité (reconnaissance par des anticorps existants), la toxicité ou l'immunogénicité (formation de nouveaux anticorps) et augmenter la durée d'action, la spécificité ou la compatibilité avec des formulations à libération contrôlée.

#### PARIS : RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Les équipes spécialisées dans la recherche translationnelle, basées près de Paris, ont notamment pour mission de faire progresser la connaissance des propriétés moléculaires, pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de nouvelles entités chimiques ou biologiques candidates au développement dans les domaines de l'oncologie, l'endocrinologie et les désordres neuromusculaires.

#### BATH : INGÉNIERIE DES STÉROÏDES

Les recherches conduites en étroite collaboration avec l'université de Bath, au Royaume-Uni, ont pour mission la découverte d'inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes.



Des dépenses de R&D de  
**184,7 M€** en 2007.

**700** collaborateurs  
 dédiés à la R&D.

## INNOVER

La recherche d'Ipsen place le maintien de la qualité de vie du patient dans ses objectifs prioritaires.

### DE VASTES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES AUTOUR DES DÉSORDRES ENDOCRINIENS

Les plates-formes technologiques sont avant tout inspirées par des molécules d'origine naturelle, en particulier hormonales. La recherche d'Ipsen se base sur le fait qu'un grand nombre de pathologies sont liées à une perte d'homéostasie due à un déséquilibre du système endocrinien et vise ainsi à rétablir ces dérèglements.

### BARCELONE : UNE POLITIQUE D'INNOVATION GALÉNIQUE DE POINTE

Ce centre de recherche est spécialisé dans la découverte, la conception et le développement de formulations innovantes pour des produits nouveaux ou existants. Son principal objet est de déterminer les méthodes optimales d'administration de médicaments hautement actifs. Ces formulations répondent au triple objectif d'optimiser l'efficacité des principes actifs tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation par les personnels soignants. Plusieurs produits d'Ipsen bénéficient de façon notable de ces innovations, tels que Somatuline® Autogel® et Décapeptyl®, ou encore le BIM 51077 (R1583) dont Roche détient les droits de développement et de commercialisation.

### UNE VOLONTÉ DE COLLABORER AVEC LES CENTRES DE RECHERCHE ACADÉMIQUE D'EXCELLENCE AU NIVEAU MONDIAL

Fort d'une expérience de plusieurs décennies de partenariats avec des universités faisant intervenir des chercheurs de très haut niveau, Ipsen poursuit sa volonté d'excellence en matière de recherche et organise l'extension de ses accords de collaboration universitaire. Ipsen affirme ainsi une fois encore son engagement dans l'innovation et la recherche, et sa capacité à travailler avec des centres internationaux de tout premier plan grâce à ses efforts soutenus et ses compétences reconnues.

En octobre 2005, signature d'une lettre d'intention avec le Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA) pour la réalisation de projets de recherche ayant trait notamment au traitement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

En octobre 2005, signature d'un contrat de collaboration avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) pour la réalisation d'un programme de R&D dédié au traitement des cancers du sein et de la prostate.

Création d'ERINE (Erasmus Research Institute for NeuroEndocrinology) en décembre 2007. 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.

Annonce d'un accord de partenariat avec le Salk Institute en janvier 2008. Le Salk Institute for Biological Studies est un organisme indépendant à but non lucratif dédié à la recherche fondamentale dans les sciences de la vie, à l'amélioration de la santé humaine et à la formation de nouvelles générations de chercheurs. Cet accord historique donne naissance à l'Ipsen Life Sciences Program au sein du Salk Institute, par lequel Ipsen aura accès à de nouvelles technologies de pointe dans le domaine des sciences de la vie ainsi qu'aux connaissances les plus avancées dans le domaine des maladies prolifératives et dégénératives.



SAVOIR-FAIRE

DÉVELOPPER  
DE NOUVELLES  
SOLUTIONS  
THÉRAPEUTIQUES

En 2007, Ipsen a articulé sa structure de Recherche et Développement autour de deux entités distinctes : « Découverte et Innovation » et « Corporate Development ».

La logique de cette nouvelle organisation s'inscrit dans le contexte des évolutions récentes de l'industrie : le ralentissement de sa croissance et la réduction de la productivité de ses efforts de R&D.

Ce modèle opérationnel renouvelé au niveau de la direction du Groupe a pour objectif de mieux distinguer les activités de Recherche de celles liées au Développement, accordant ainsi une attention plus importante encore à ces deux fonctions qui sont au cœur de notre stratégie.

Ainsi, le département « Découverte et Innovation » se consacre entièrement à la découverte de nouvelles entités chimiques, notamment dans les domaines des peptides et des protéines, à l'innovation galénique et à la recherche translationnelle, c'est-à-dire à la mise en œuvre d'une interface d'excellence entre innovation et développement.

Le « Corporate Development », quant à lui, a pour mission d'amener jusqu'au marché, au niveau mondial, un portefeuille cohérent de molécules issu pour une partie de ses activités internes de « Découverte et Innovation », et pour l'autre d'opérations d'accords et de partenariats.

En distinguant ainsi plus clairement ces deux phases de la conception d'un médicament, Ipsen se donne les moyens de renforcer la créativité et la productivité de sa recherche interne, dont l'excellence est reconnue par l'ensemble de ses partenaires internationaux, et par ailleurs d'accélérer la mutation de ses molécules en médicaments enregistrés et commercialisés en réunissant sous une même entité fonctionnelle le développement clinique, le développement pharmaceutique, le *business development* (accords et licences) et les affaires juridiques et réglementaires.




---

**4** centres de R&D:  
Barcelone, Boston, Londres et Paris.

---

## CHOISIR

Le « Corporate Development » regroupe le développement clinique, le développement pharmaceutique, les partenariats, les affaires réglementaires et les affaires juridiques.

Son objectif est de développer, en prenant les meilleures options stratégiques, le portefeuille de produits d'Ipsen. Cette organisation permet à Ipsen de renforcer ses compétences en développement. Le Groupe apporte sur chaque molécule candidate un regard nouveau, plus global et stratégique, et ce, que la molécule vienne de la recherche d'Ipsen ou de l'extérieur. Cette expertise lui permet d'accéder à un éventail très large d'opportunités dans les domaines thérapeutiques où Ipsen a choisi de se spécialiser. Elle lui permet d'effectuer une sélection et une gestion optimales du portefeuille de produits. Certaines molécules issues de la recherche d'Ipsen sont ainsi développées par le Groupe, tandis que d'autres sont confiées par des accords de licence à d'autres laboratoires dans le cadre de partenariats stratégiques. Ipsen peut également développer et commercialiser des molécules qui ne sont pas issues de sa recherche, mais qui s'inscrivent parfaitement dans sa stratégie. Cette organisation accroît la flexibilité du Groupe dans un univers où la créativité et la maîtrise des coûts sont devenus de véritables enjeux. Et ce, sans abandonner la longue tradition en matière de recherche d'Ipsen.

## ÉLABORER

Qu'il s'agisse de nouvelles molécules ou de médicaments déjà commercialisés, le rôle du « Corporate Development » est d'apporter un regard toujours neuf sur les produits : nouvelles formulations, extension d'indications, enregistrement dans de nouvelles zones géographiques...

Il est aussi de mettre en œuvre les programmes de gestion de cycle de vie des produits déterminés en optimisant le temps et les ressources employées pour générer la plus forte valeur ajoutée possible, médicalement et économiquement parlant.

### LONDRES, PARIS, BOSTON : DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET ENREGISTREMENT

Le site de Londres regroupe les départements du développement clinique et des affaires réglementaires. Il coordonne les essais cliniques internationaux multicentriques, en compile et analyse les résultats pour soumettre les dossiers de demande d'enregistrement aux autorités réglementaires internationales. L'objectif des équipes de développement clinique est d'exécuter ou de faire exécuter des essais cliniques répondant strictement aux normes réglementaires et d'être à même de fournir des informations de haute qualité et densité sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des produits d'Ipsen. La réussite des enregistrements implique la consolidation, au niveau du Groupe, de toutes les données réglementaires requises pour un dossier.

Des équipes du développement clinique sont également présentes sur les sites de Paris et de Boston. À Paris, elles mènent et coordonnent des essais cliniques au niveau mondial; à Boston, elles coordonnent des études cliniques en Amérique du Nord et les activités réglementaires avec la FDA.

### DREUX : DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

En 2007, Ipsen a annoncé son plan visant à renforcer l'infrastructure de ce centre de développement pharmaceutique en spécialisant le pôle autour de trois activités stratégiques: la formulation, le développement analytique et la production de lots destinés à la recherche préclinique et clinique. Dans ce cadre, deux nouveaux bâtiments seront construits d'ici à 2009, et un autre sera rénové.

### BARCELONE : PHARMACOCINÉTIQUE

Sur ce site spécialisé dans les systèmes d'administration de médicaments, le département de pharmacocinétique participe aux essais cliniques en synergie avec les équipes d'innovation galénique.

SAVOIR-FAIRE

ONCOLOGIE



Le cancer est un problème de santé publique majeur à l'échelle planétaire. Un homme sur deux et une femme sur trois sont concernés. Si l'incidence du cancer a doublé entre 1980 et 2005, la mortalité a quant à elle diminué de 25%, soulignant les bénéfices des politiques de détection précoce et les progrès dans la prise en charge thérapeutique des patients. Face à ces enjeux majeurs de santé publique, la maladie pose d'importants défis diagnostiques, thérapeutiques et de prévention.

D'importantes avancées diagnostiques et thérapeutiques ont été accomplies au cours de ces dernières années. Néanmoins, les besoins thérapeutiques restent majeurs dans la plupart des situations cliniques et soulignent la nécessité d'un effort de recherche à la hauteur des défis multiples posés par la maladie.

Les efforts de «Recherche et Développement» en oncologie représentent plus de la moitié des programmes de l'industrie pharmaceutique dans le monde. Diverses approches thérapeutiques sont développées, telles que les agents cytotoxiques ou les thérapies hormonales, mais les thérapies moléculaires ciblées représentent la part principale des nouvelles stratégies du traitement du cancer, poussées par les progrès majeurs accomplis dans l'identification des anomalies cellulaires et moléculaires inhérentes aux cellules cancéreuses.

Ipsen a développé une stratégie en oncologie qui s'appuie sur la découverte, le développement et la mise sur le marché de molécules proposant un mécanisme d'action innovant permettant dans un premier temps de cibler les malades dont la tumeur «résiste» ou progresse sous le ou les traitements de référence, avant d'envisager une utilisation plus large de ces molécules dans la prise en charge plus précoce de la maladie cancéreuse.

La stratégie d'Ipsen s'appuie sur le développement d'un portefeuille de molécules et de formulations innovantes portant sur des cibles impliquées dans l'apparition et/ou la progression de la tumeur et participant aux phénomènes de résistances thérapeutiques. Fort de son expérience et de son expertise acquises avec Décapeptyl® (cancer de la prostate) et Somatuline® (tumeurs neuroendocriniennes), Ipsen entend proposer de nouvelles solutions thérapeutiques particulièrement dans les tumeurs hormono-dépendantes qui offrent de nombreuses opportunités d'amélioration du traitement et de la qualité de vie des patients.

Décapeptyl® **1<sup>er</sup>** produit du Groupe  
avec un chiffre d'affaires de 235,1 M€.

## DÉCAPEPTYL®

Décapeptyl® est une formulation injectable d'un peptide destinée essentiellement au traitement du cancer avancé de la prostate. Des indications complémentaires concernent le traitement des fibromes utérins (tumeur bénigne des tissus musculaires de l'utérus), de l'endométriose (prolifération du tissu endométrial, muqueuse revêtant la paroi utérine à l'extérieur des voies reproductives) avant

une intervention chirurgicale ou quand cette dernière ne semble pas adéquate, ainsi que le traitement de la puberté précoce et de la stérilité féminine (fécondation *in vitro*).

Décapeptyl® est disponible par administration mensuelle ou trimestrielle sur la base des formulations à libération prolongée ou par administration quotidienne.

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France. Au 31 décembre 2007, le Groupe bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Décapeptyl® dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. En 2007, 61% du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

## Programmes de recherche

Les plates-formes technologiques du Groupe en ingénierie des stéroïdes, peptides et protéines, lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal. Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'aide de collaborations universitaires ou industrielles.

### ANGIOMATES (STX 140)

Les angiomates (famille de molécules provenant de l'acquisition de la société britannique Sterix en 2004) sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples présentant des propriétés antiprolifératives (c'est-à-dire qui entraînent la mort de la cellule cancéreuse) et anti-angiogéniques (c'est-à-dire qui détruisent le réseau vasculaire de la tumeur). Ces molécules cytotoxiques sont actuellement en phase préclinique et seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes et selon toute probabilité dans certaines formes d'hémopathies malignes.

### BIM 46187

Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs).

Cette molécule est au stade de développement préclinique. Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé dans le traitement des tumeurs solides telles que celles du poumon et de la prostate.

### INHIBITEURS DE PHOSPHATASES CDC25

Ces molécules nouvelles ciblent des enzymes clés, les phosphatases CDC25, régulatrices du cycle cellulaire qui orchestre la division des cellules. Il a été démontré que ces enzymes sont anormalement surexprimées dans un grand nombre de tumeurs. Ces inhibiteurs sont en phase d'évaluation préclinique avancée.

## Programmes de développement

### DÉCAPEPTYL®

Ipsen participe à trois études de phase III réalisées sous l'égide de l'International Breast Cancer Study Group pour le traitement du cancer du sein préménopause comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels qu'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. Leurs résultats pourraient aboutir à une révision des recommandations thérapeutiques du cancer du sein de la femme en préménopause exprimant des récepteurs hormonaux.

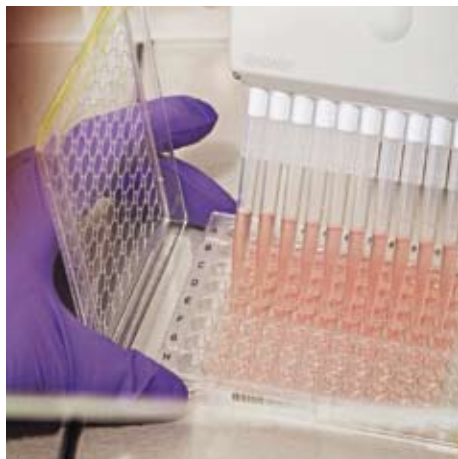
Ipsen a obtenu de son partenaire Debiopharm la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevet relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (triptoréline pamoate), à l'exception de l'Amérique du Nord et de certains autres pays, tels que la Suède, Israël, l'Iran et le Japon.

Le Groupe bénéficie ainsi de l'accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm, parmi lesquelles une formulation à libération prolongée sur 6 mois, dont les essais cliniques de phase III sont terminés et pour laquelle Debiopharm prévoit le dépôt de la demande d'enregistrement en 2008.

### ACAPODENE®

Le Groupe a acquis de GTX, société de biotechnologie américaine spécialisée dans la santé masculine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe. Acapodene®, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, est actuellement évalué dans le cadre d'études cliniques de phase III distinctes, pour deux indications. La première indication concerne le traitement des effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique dans le cancer avancé de la prostate (dose de 80 mg). La seconde indication porte sur la prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une néoplasie intraépithéliale de haut grade (dose de 20 mg). Le Groupe détient les droits de commercialisation pour la première indication et une option pour la seconde.





## L'oncologie,

un enjeu de santé publique majeur.

En février 2008, GTx a présenté les résultats de la première étude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance du citrate de torémifène 80 mg en prise quotidienne, sur les effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique chez les patients présentant un cancer de la prostate à un stade avancé.

Sur la base de ces résultats positifs, Ipsen prévoit de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne avant la fin de l'année 2008.

### **SOMATULINE® AUTOGEL®**

En matière de gestion du cycle de vie de Somatuline® Autogel®, un essai clinique de phase III est en cours en Europe pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques. Cet essai devrait être élargi à des centres situés aux États-Unis au cours de l'année 2008.

### **BN 83495 (STX 64)**

Le BN 83495 et les molécules apparentées provenant de l'acquisition de la société anglaise Sterix sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, l'un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme post-ménopausée. Une première étude clinique de phase I chez des patientes atteintes d'un cancer du sein est achevée, et les résultats démontrent l'inhibition de l'enzyme sulfatase, aux doses testées dans des biopsies tumorales. Une deuxième étude de phase I est en cours et vise à déterminer la dose optimale du BN 83495 chez des patientes post-ménopausées présentant un cancer du sein avancé exprimant des récepteurs hormonaux.

SAVOIR-FAIRE

ENDOCRINOLOGIE



L'endocrinologie, ou l'étude des glandes endocrines, est une spécialité médicale clé dans le portefeuille d'Ipsen. Les glandes endocrines sécrètent des molécules appelées hormones, dont le rôle est de contrôler le fonctionnement de tissus spécifiques de l'organisme. L'approche thérapeutique en endocrinologie consiste à corriger les excès ou les déficits d'hormones.

Ipsen est extrêmement bien placé pour devenir un leader mondial en endocrinologie, grâce à ses collaborations avec des cliniciens spécialistes de réputation internationale et à ses propres équipes de scientifiques. Ses compétences particulières dans l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes, ainsi que dans l'innovation galénique, lui permettent de développer des produits plus pratiques, favorisant l'observance du traitement par les patients. Pour promouvoir ses programmes de découvertes, Ipsen a développé des partenariats avec des institutions académiques de réputation internationale et des leaders industriels, tels que Erasmus Medical Centre, Salk Institute, Celera...

Grâce à des partenariats clés avec Genentech et Tercica aux États-Unis, Ipsen est désormais présent au plan global dans le traitement des maladies endocriniennes. Le Groupe se dote ainsi progressivement d'un portefeuille complet de produits innovants pour les troubles de la croissance chez l'enfant, ainsi que pour les maladies hypophysaires et les tumeurs neuroendocriniennes chez l'adulte. Ipsen travaille également à augmenter ses capacités dans le domaine des maladies métaboliques, telles que le diabète, la cachexie, l'obésité et la résistance à l'insuline.



Croissance de **12,4%** du chiffre d'affaires de Somatuline® en 2007.

NutropinAq® a été lancé dans plus de **20** pays européens depuis 2006.

## SOMATULINE®

Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération d'hormone de croissance).

Somatuline® est utilisé pour le traitement de l'acromégalie (maladie provoquée par la surproduction d'hormone de croissance par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit est également utilisé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier carcinoïdes).

Le Groupe considère que la formulation Somatuline® Autogel®, dont il est titulaire du brevet, représente un progrès technologique significatif. À sa connaissance,

il s'agit de la première formulation injectable semi-solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même sa libération prolongée.

Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois au lieu des deux ou trois précédemment nécessaires. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue préremplie, plus facile à administrer.

Somatuline® a été initialement lancée en France en 1995. Au 31 décembre 2007, Somatuline® et Somatuline® Autogel® étaient enregistrés dans près de 60 pays et commercialisés dans plus de 45 pays (dont 26 en Europe) pour le traitement de

l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, et dans plus de 45 pays pour le seul traitement de l'acromégalie. En outre, l'agence réglementaire américaine (FDA), a approuvé la mise sur le marché de Somatuline® Depot (lanréotide) Injection 60, 90 et 120 mg aux États-Unis le 30 août 2007 pour le traitement de l'acromégalie. Le médicament est désormais commercialisé en Amérique du Nord.

En 2007, 67,7% du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest. Somatuline® Autogel® représente 88,9% du chiffre d'affaires global de ce produit, contre 85,9% un an auparavant.

## NUTROPINAQ®

En septembre 2002, le Groupe a obtenu de Genentech, société américaine spécialisée dans le domaine des biotechnologies, les droits exclusifs de commercialisation de NutropinAq® dans le monde entier, à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon. Genentech est une société pionnière dans le développement de l'hormone

de croissance et est aujourd'hui l'un des principaux acteurs du marché américain.

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante s'utilisant avec le stylo injecteur NutropinAq® Pen. L'hormone de croissance est impliquée dans plusieurs processus physiologiques, tels que la croissance staturale

et le développement des os chez les enfants.

Au 31 décembre 2007, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans plus de 30 pays. Le produit a été lancé dans plus de 20 pays européens au cours des années 2006 et 2007.

SAVOIR-FAIRE

ENDOCRINOLOGIE

## INCRELEX®

En octobre 2006, le Groupe a acquis auprès de la société américaine Tercica les droits de développement et de commercialisation d'Increlex® au niveau mondial, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, du Moyen-Orient et de Taïwan.

Le principe actif d'Increlex® (mécasermine) est un facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine (IGF-I, Insulin-like Growth Factor-I). L'IGF-I est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance staturale, et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Dans l'insuffisance primaire sévère en IGF-I, les taux sériques d'IGF-I chez l'enfant sont faibles, malgré la

présence de taux d'hormone de croissance normaux ou élevés. Sans IGF-I en quantité suffisante, l'enfant ne peut atteindre une taille normale. Chez ces enfants, les faibles taux d'IGF-I sont le plus souvent dus à une résistance à l'hormone de croissance associée à des mutations touchant les récepteurs de l'hormone de croissance et les voies de signalisation en aval des récepteurs de l'hormone de croissance, ou à des défauts dans l'expression du gène codant pour IGF-I. Ceci explique pourquoi ces enfants ne peuvent pas répondre de façon adéquate à une administration d'hormone de croissance exogène. Cette pathologie peut aussi être associée à divers troubles métaboliques, tels que des anomalies du métabolisme

lipidique, une densité minérale osseuse insuffisante, l'obésité, et une résistance à l'insuline génératrice de diabète.

Increlex® est commercialisé aux États-Unis par Tercica depuis le début 2006. Le médicament a obtenu un statut de médicament orphelin délivré par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 5 avril 2006 et une autorisation de mise sur le marché en Europe le 9 août 2007. Il est commercialisé par le Groupe depuis le quatrième trimestre 2007 au Royaume-Uni et en Allemagne. Dans le reste de l'Europe, les premières commercialisations sont en cours.

## Programmes de recherche

Dans le domaine des pathologies hypophysaires, le Groupe conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires, tels que l'acromégalie ou la maladie de Cushing.

Ipsen étudie également le rôle de certaines hormones peptidiques (ghréline, MSH/MC4) dans la régulation de la prise alimentaire et de la fonction gastro-intestinale, avec en priorité l'objectif de traiter les cachexies (absence d'appétit) qui sont souvent la cause des troubles fonctionnels chez les personnes âgées, les personnes atteintes d'un cancer ou les patients souffrant de maladies chroniques.

Les travaux initiés par le Groupe dans le domaine des inhibiteurs de l'enzyme 11βHSD sont poursuivis dans le but de développer un traitement thérapeutique des syndromes métaboliques associés, chez les patients obèses, à des risques cardiovasculaires accrus.

Ipsen poursuit également, en collaboration avec la société Astérior, la mise au point d'analogues de l'hormone de croissance à durée d'action prolongée.

Pour ce qui concerne le cycle de vie de NutropinAq® (hormone de croissance en partenariat avec Genentech), le Groupe poursuit son travail préclinique d'identification de formulations à libération prolongée, permettant d'éviter une injection quotidienne de l'hormone de croissance chez l'enfant ou l'adulte.




---

**Increlex<sup>®</sup>,**  
lancement en cours en Europe.

---

## Programmes de développement

### **SOMATULINE<sup>®</sup> AUTOGEL<sup>®</sup>**

En matière de gestion du cycle de vie de Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup>, le Groupe poursuit les développements suivants :

- un essai clinique de phase III avec Somatuline<sup>®</sup> Autogel<sup>®</sup>, en association avec le pegvisomant dans l'acromégalie, est en cours en Europe;
- au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) finalise l'essai clinique de phase II pour le traitement de l'acromégalie.

### **DOPASTATINE**

Ipsen étudie actuellement des molécules dont le spectre d'activité est plus large que celui des analogues de la somatostatine et espère qu'elles constitueront non seulement une amélioration des traitements symptomatiques de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes, mais offriront de plus la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels. Les premières études de phase I sont en cours.

### **BIM 51077 (R1583)**

BIM 51077 est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1). Porteuse de grands espoirs pour le traitement du diabète de type 2, cette molécule issue de la recherche d'Ipsen est développée par Roche dans le cadre d'un accord de partenariat mondial. Le partenaire du Groupe au Japon, Teijin, conduit une étude de phase I avec des formulations à libération prolongée, utilisant la technologie brevetée d'Ipsen.



SAVOIR-FAIRE

## DÉSORDRES NEUROMUSCULAIRES



**MIKE BARNES**  
PROFESSEUR  
DE RÉADAPTATION  
FONCTIONNELLE,  
université de Newcastle,  
Royaume-Uni.  
Président de la Fédération  
mondiale de réadaptation  
fonctionnelle.

“La spasticité est l’une des pathologies les plus invalidantes pour les personnes atteintes de désordres neuromusculaires. Non seulement elle réduit les fonctions motrices, mais elle est également souvent douloureuse. Cela peut représenter un problème majeur pour la famille et le personnel soignant, car il est dans ce cas très difficile pour le patient d’être autonome. Toutefois, le traitement peut s’avérer très concluant, grâce à l’implication totale d’une équipe pluridisciplinaire. Celle-ci comprend généralement un physiothérapeute ainsi qu’un appareilleur aux côtés du médecin spécialiste.

Les traitements par voie orale sont également parfois efficaces, mais provoquent dans la plupart des cas des effets secondaires très inconfortables, tels que somnolence et fragilité, empirant d’autant la situation.

La découverte de la neurotoxine botulique a révolutionné le traitement de la spasticité. C’est sans danger, efficace et facile à administrer. J’utilise maintenant Dysport® depuis plus de vingt ans et j’ai traité ainsi plus de 2 000 patients atteints de dystonie et de spasticité. Dans 90% des cas de spasticité consécutive à des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) rencontrés, le traitement a été un succès, avec très peu d’effets secondaires. C’est certainement la découverte la plus importante dans notre arsenal de traitements antispastiques depuis ces dernières décennies.”



Dysport® est enregistré dans plus de **70** pays.

Croissance de **13,6%** du chiffre d'affaires de Dysport® en 2007.

## Programmes de recherche

Les programmes de recherche en matière de troubles neuromusculaires sont essentiellement orientés sur l'identification de nouvelles formulations et indications thérapeutiques de la toxine botulique.

Dans le domaine des maladies neurodégénératives, Ipsen a synthétisé plusieurs familles originales de molécules chimériques, qui sont des molécules capables d'exercer simultanément plusieurs activités pharmacologiques et sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique) dans le cadre de maladies neurodégénératives, telles que les maladies de Parkinson, d'Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique.

## Programme de développement

Le 31 janvier 2008, l'agence réglementaire américaine (FDA) a accepté le dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché de Dysport® pour le traitement des patients souffrant de dystonie cervicale. Une demande d'autorisation de mise sur le marché de la toxine botulique en médecine esthétique a été déposée par Ipsen auprès de la FDA en mars 2008.

## DYSPORT®

Dysport®, qui agit par inhibition de la sécrétion d'acétylcholine induisant une réduction des spasmes musculaires, a été initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles la dystonie cervicale – ou torticolis spasmodique (affection chronique dans laquelle le cou est tordu ou dévié) –, la spasticité de la partie basse des membres inférieurs (talon) chez les enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale, le blépharospasme (fermeture involontaire des yeux), ainsi que le spasme hémifacial. Il a fait l'objet, par la suite,

d'un développement pour le traitement d'affections neuromusculaires très diverses ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.

Au 31 décembre 2007, Dysport® était enregistré dans plus de 70 pays. En 2007, 43% du chiffre d'affaires relatif au Dysport® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

En mars 2006, le Groupe a conclu un accord de développement et de distribution avec Medicis en vertu duquel le Groupe a accordé à Medicis le droit exclusif de développer, vendre

et commercialiser certaines formulations de la toxine botulique pour une utilisation dans les indications de médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. Enfin, en 2007, Ipsen a accordé à Galderma les droits exclusifs de promotion et de distribution de Dysport® pour les indications de médecine esthétique au Brésil, en Argentine, au Paraguay ; ainsi que les droits de développement pour l'Union européenne, la Russie et certains pays du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est.

## Autre programme : OBI-1

Ipsen dispose également d'une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine).

Les recherches du Groupe lui ont permis de conclure des partenariats avec l'université Emory (États-Unis) et la société Octagen afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcin en utilisant la plateforme d'ingénierie des protéines du Groupe. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans son unité de biotechnologie de Boston. Ce produit est destiné au traitement des hémophilies congénitales et acquises réfractaires au facteur VIII humain. Des études cliniques de phase I et II ont été conduites avec OBI-1 aux États-Unis. Ces résultats très encourageants ont été présentés au congrès de la société américaine d'hématologie en décembre 2007.

SAVOIR-FAIRE

MÉDECINE  
GÉNÉRALE

La vocation des produits de médecine générale est d'apporter des solutions thérapeutiques efficaces et sûres à des pathologies largement répandues et habituellement prises en charge par les médecins généralistes ou spécialistes.

Dans le domaine de la médecine générale, Ipsen s'est particulièrement attaché à proposer des traitements dans les pathologies du vieillissement neurologique et rhumatologique ainsi qu'en gastro-entérologie. Par ailleurs, le Groupe commercialise sur le marché français des produits indiqués dans l'hypertension artérielle et l'ostéoporose.

Les troubles cognitifs pathologiques, en particulier lorsqu'ils s'accompagnent de démence ou de pré-démence, constituent un véritable enjeu de santé publique. L'étude GuidAge a pour objectif de démontrer l'efficacité de l'EGb 761® pour retarder ou prévenir la survenue d'une démence d'Alzheimer.

**PROFESSEUR  
BRUNO VELLAS,  
GÉRONTOPOLE  
DE TOULOUSE**

“Il apparaît de plus en plus clairement que la recherche thérapeutique dans le domaine des troubles cognitifs pathologiques chez le patient âgé, dont les plaintes mnésiques, doit se focaliser sur la prévention de l'apparition d'une démence. C'est en effet au stade de démence, caractérisé par la dépendance, que le poids de la maladie est le plus marqué, à la fois pour la famille, l'entourage et la société.”

En rhumatologie, Ipsen a conclu avec Teijin (au Japon) un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat (Adenuric®), traitement diminuant l'hyperuricémie chronique chez les patients symptomatiques pour lesquels aucun nouveau traitement n'a été développé depuis plus de quarante ans. Cette innovation thérapeutique devrait permettre de mieux prendre en charge les patients ayant une augmentation symptomatique des taux plasmatiques d'acide urique, dont la prévalence est en augmentation. En février 2008, l'agence réglementaire européenne (EMA) a recommandé son autorisation de mise sur le marché.

Enfin, dans le domaine de la gastro-entérologie, Ipsen participe au programme de prévention du cancer recto-colique par le développement et la commercialisation de Fortrans®, produit de préparation aux coloscopies. De plus, un important programme de développement dans la diarrhée aiguë de l'enfant et de l'adulte a confirmé l'intérêt de Smecta®, en association à des solutés de réhydratation chez l'enfant.

Croissance de **12%**  
du chiffre d'affaires de Forlax® en 2007

Croissance de **10,6%**  
du chiffre d'affaires de Smecta® en 2007

## TANAKAN®

Tanakan® est une formulation orale d'EGb 761®, un extrait végétal standardisé breveté de feuilles de Ginkgo biloba qui assure une composition précise et constante des différents composants pharmacologiquement actifs. Il est utilisé pour le traitement de diverses pathologies neurologiques, notamment pour le traitement des déficits cognitifs liés au vieillissement, des déficiences neurosensorielles, notamment ORL, et visuelles, tels les vertiges, les acouphènes, les altérations aiguës ou chroniques de l'audition et certaines pathologies rétinienues.

Au 31 décembre 2007, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Depuis 2004, il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de démences de type Alzheimer accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs.

**Ipsen s'attache à valider les bénéfices cliniques de l'EGb 761®** dans le traitement des altérations cognitives des patients âgés avec ou sans prédominance ou démence.

Les National Institutes of Health (États-Unis) sont actuellement les promoteurs de deux essais cliniques : une étude relative à la prévention des troubles cognitifs légers chez les patients âgés de plus de 85 ans ; une étude relative à la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de plus de 75 ans en bonne santé (« GEM ») ; le recrutement des 3000 patients de cette étude est désormais terminé.

**Ipsen est, en outre, le promoteur de quatre autres études en Europe :**  
– L'étude GuidAge évaluant l'efficacité de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée ; le recrutement des 2800 patients est terminé depuis septembre 2004 et ces patients seront traités pendant cinq ans ; les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2010.

– Une étude évaluant l'efficacité de l'EGb 761® sur les ratio d'APP plaquettaire chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer de forme légère à modérée.  
– Une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur le métabolisme cérébral du glucose, évalué par FDG-PET scanner (en collaboration avec le CEA), chez des patients se plaignant de troubles de la mémoire et chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer.  
– Une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur les fonctions métaboliques mitochondriales des enfants atteints d'une affection génétique rare, l'ataxie de Friedreich.

Ces études cliniques, à l'exception de l'étude GuidAge, sont considérées comme des études de validation de concept qui, en cas de succès, devront être confirmées par de nouvelles études pour aboutir éventuellement à l'enregistrement d'une nouvelle indication. En cas de succès de l'étude GuidAge, les résultats de celle-ci pourront être utilisés afin d'obtenir l'enregistrement de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée.



SAVOIR-FAIRE

MÉDECINE  
GÉNÉRALE

## SMECTA®

Smecta® est une formulation orale d'argile pharmaceutique conçue et développée par Ipsen.

Il est utilisé pour le traitement des diarrhées aiguës et chroniques de l'adulte et de l'enfant et pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et coliques.

Au 31 décembre 2007, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays.

En 2007, environ deux tiers du chiffre d'affaires relatif à Smecta® ont été réalisés de manière égale en France et en Chine, principaux marchés de produit. En 2007, trois études

(deux chez l'enfant et une chez l'adulte) ont présenté des résultats positifs.

Le Groupe a obtenu en 2007 l'enregistrement d'un nouvel arôme (orange-vanille) dans certains pays européens.

## FORLAX®

Forlax® est un macrogol de haut poids moléculaire, laxatif oral conçu et développé par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant.

Au 31 décembre 2007, Ipsen bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Forlax® dans plus de 60 pays.

En 2007, 81,5% du chiffre d'affaires relatif à Forlax® a été réalisé dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

## NISIS® ET NISISCO®

Le Groupe a ajouté en 2003 à son portefeuille deux produits antihypertenseurs, Nisis® et Nisisco®, en signant avec la société suisse Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco.

Nisis® et Nisisco® ont été initialement lancés par Sanofi-Aventis en France. Compte tenu de la conclusion des contrats avec Novartis et Sanofi-Aventis en mars 2003, le Groupe est devenu titulaire des autorisations de mise sur

le marché et commercialise ainsi Nisis® et Nisisco® en France depuis le mois de mai 2003.

En 2007, ces deux produits ont réalisé un chiffre d'affaires de 53,7 millions d'euros.



## ADROVANCE®

Le 30 janvier 2007, MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adroavance®, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. L'ostéoporose

est une maladie diffuse du squelette, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. La fragilité osseuse qui en découle augmente le risque de fracture. MSD exploite actuellement

cette spécialité sous le nom de Fosavance®. Le Groupe commercialise Adroavance® en France, où il a lancé le produit au deuxième trimestre 2007 et a réalisé depuis 2,6 millions d'euros de chiffre d'affaires.

## ADENURIC® (FEBUXOSTAT)

Dans le cadre du partenariat signé en juillet 2003 avec le groupe japonais Teijin dans le domaine de l'endocrinologie, le Groupe a conclu un accord spécifique de développement en Europe du febuxostat.

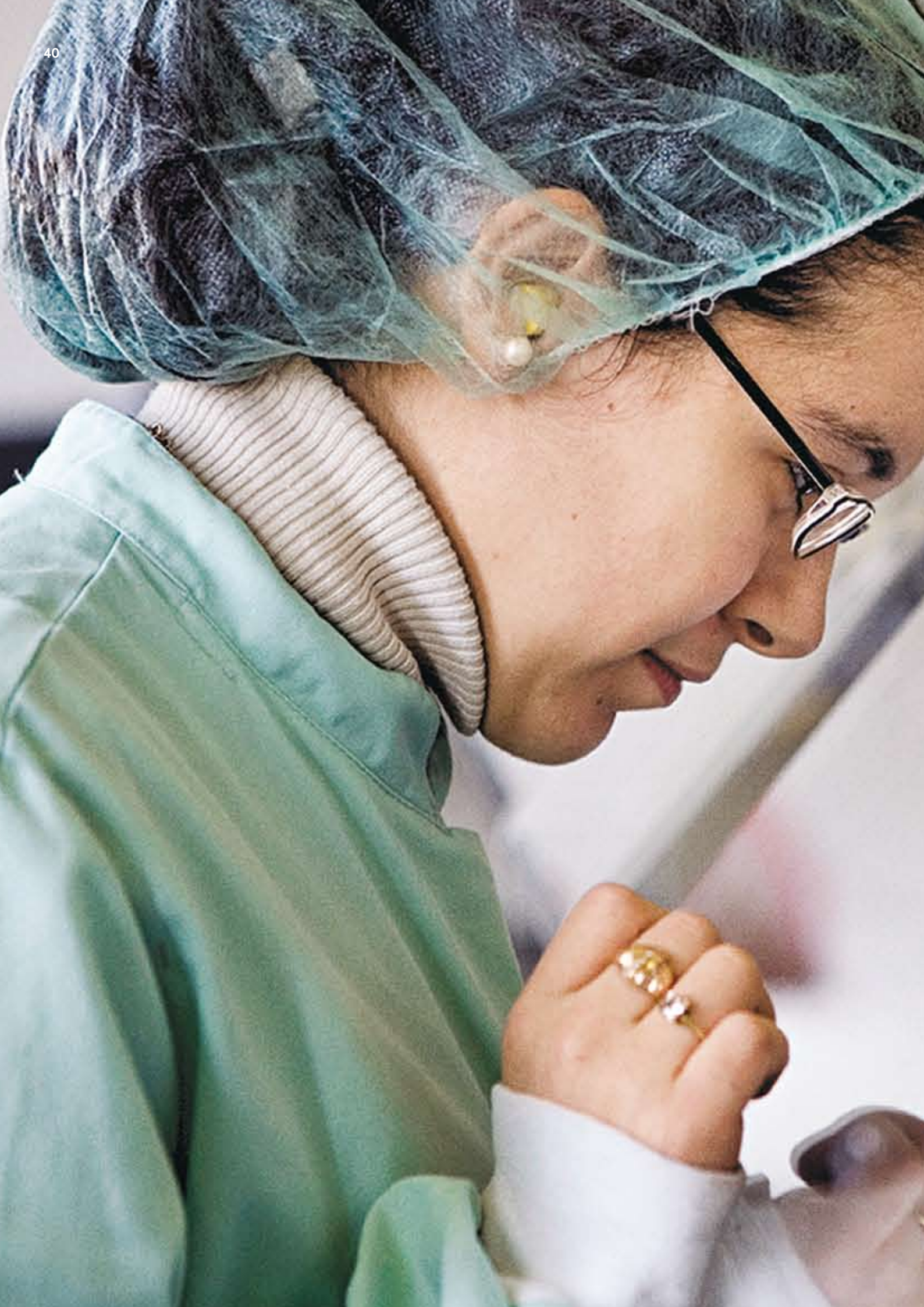
En février 2008, l'EMA a recommandé d'autoriser la mise sur le marché d'Adenuric® pour le traitement de l'hyperuricémie

chez les patients souffrant de goutte.

Au cours d'un programme extensif de développement clinique, febuxostat a démontré une efficacité supérieure à l'allopurinol, quasiment seul produit actuellement utilisé pour réduire le taux d'acide urique au-dessous du seuil nécessaire au traitement de

fond de la goutte. Aucun nouveau médicament n'ayant été introduit depuis près de quarante ans dans cette maladie dont la prévalence augmente, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'Adenuric® apporterait une réelle alternative thérapeutique.







## RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE

Ipsen a mis en œuvre d'importants moyens en matière de Responsabilité Sociale et Environnementale.

Objectif: donner à l'acteur de santé publique qu'est le Groupe Ipsen tous les moyens d'une politique en harmonie avec les missions humaines qu'il s'est fixées dans le cadre d'une recherche d'excellence.

Résultats: une gestion des ressources humaines organisée pour accompagner tous les talents dans une culture de la performance, des efforts couronnés de succès en faveur de l'environnement, une Fondation pour la recherche plus active que jamais et une action de mécénat renouvelée en 2008.

**Ipsen,**  
membre du Cercle Entreprises  
du musée du Louvre.





RSE

## RESSOURCES HUMAINES

### Partager le savoir et valoriser les compétences

Ipsen a construit sa politique de Ressources Humaines autour de quatre axes au service d'une culture commune : formation, rémunérations, relations sociales et gestion de carrière.

Dans une structure fonctionnelle et matricielle, qui permet de soutenir l'ensemble des activités dans les pays où Ipsen est implanté, les équipes de ressources humaines assistent les collaborateurs dans le cadre de cette politique et dans le respect des valeurs du Groupe. 2007 a été l'année de consolidation des différents projets initiés depuis 2005 en vue d'installer une culture forte de la performance.

#### IDEA, L'ACADÉMIE DE FORMATION D'IPSEN

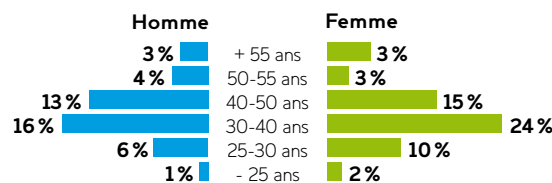
Ipsen a le souci constant de proposer à ses collaborateurs des formations de qualité, adaptées aux spécificités de chaque métier. Le département Formation, Développement et Enseignement (TD&E) organise des programmes pour promouvoir le développement des compétences managériales et la cohésion du Groupe. Au niveau local sont dispensées des formations techniques liées au savoir-faire des métiers. Celles-ci visent à la mise en œuvre optimale des bonnes pratiques pharmaceutiques à tous les niveaux. IDEA (Ipsen Development and Education Academy) a été mise en place il y a deux ans pour proposer tout au long de l'année des

formations autour du développement individuel et du management, et contribuer à l'établissement d'une culture commune d'entreprise. IDEA dispense une dizaine de modules de cours auxquels près de 10% des effectifs ont participé en 2007.

#### UNE APPROCHE GLOBALE DE LA RÉMUNÉRATION

Le *global total reward* est une approche globale qui s'attache à valoriser l'ensemble des fonctions du Groupe ainsi que la performance de ses collaborateurs. Elle est fondée sur quatre grands principes: l'évaluation de fonction, basée sur un modèle applicable à toutes les fonctions du Groupe, la compétitivité, tant au niveau régional, national, qu'international, l'équité interne et la rémunération au mérite. Ces principes sont appliqués dans les pays où Ipsen est implanté et sont adaptés au contexte socio-économique et juridique local. Les collaborateurs qui exercent des fonctions d'encadrement bénéficient d'un système de bonus. Cette part "variable" a été renforcée dans le cadre du développement de la culture de performance. L'évolution des rémunérations

#### RÉPARTITION DE L'EFFECTIF PAR ÂGE



#### RÉPARTITION DE L'EFFECTIF PAR FAMILLE PROFESSIONNELLE



■ Ventes **40%**  
 ■ Production et Approvisionnement **27,7%**  
 ■ Recherche et Développement **18,2%**  
 ■ Administration et autres **14,1%**

Près de **4 000** collaborateurs dans le monde.

**6,7 M€** d'investissements en formation en 2007.

dans les sociétés du Groupe est dépendante du contexte local.

**UNITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIALE**

En France, une unité économique et sociale a été reconnue début 2007 et la représentation du personnel y est désormais assurée par un comité central d'entreprise.

La représentation des salariés est assurée dans chaque société du Groupe dans le strict respect de la législation locale applicable. Ipsen veille à ce que les droits et libertés des représentants du personnel soient parfaitement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés. Ipsen applique, lorsqu'ils existent dans les réglementations locales concernées, les conventions collectives ou les accords de la branche professionnelle des industries pharmaceutiques. Par ailleurs, les sociétés négocient des accords d'entreprise qui leur sont propres, en fonction de leur spécificité et des demandes relayées par les représentants du personnel ou les organisations syndicales. La Direction poursuit ainsi sa politique de développement du dialogue social.

**ACCOMPAGNEMENT DU CHANGEMENT**

L'enjeu que relève actuellement Ipsen est de faire évoluer, avec intelligence, la culture du Groupe, à la fois levier de motivation et porteuse d'une image valorisante, en phase avec son évolution stratégique. L'accent est donc mis sur la gestion de carrière et l'accompagnement du changement.

Les orientations récentes de la politique de Ressources Humaines du Groupe soutiennent les nouvelles ambitions d'une stratégie de croissance soutenue et les changements qu'elles occasionnent en termes d'organisation et d'état d'esprit. Cette politique a permis à Ipsen d'attirer, en France comme à l'étranger, de nouveaux talents, en véhiculant une image d'entreprise de haut niveau technologique, solide et innovante. Le processus d'évaluation de la performance est maintenant totalement déployé. Il encourage l'identification des besoins de formation et de développement personnel en accord avec les objectifs liés à la stratégie. Il facilite la mise en place de discussions régulières entre les salariés et leur supérieur hiérarchique par rapport aux objectifs poursuivis et à leurs besoins de développement.

**LES VALEURS DU GROUPE**

**ENGAGEMENT**

Nous considérons que les patients, prescripteurs, autorités de santé, organismes payeurs, partenaires commerciaux, fournisseurs, actionnaires et collaborateurs sont au cœur de toutes nos activités et nous sommes attentifs à répondre à leurs besoins et attentes.

**CRÉATION DE VALEUR**

Nous garantissons notre avenir grâce à une stratégie transparente, cohérente et fondée sur une connaissance précise des attentes du corps médical et des patients. Nous poursuivons un objectif de croissance rentable et sommes tous garants du patrimoine de notre société.

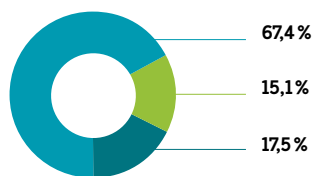
**ÉTAT D'ESPRIT**

Nous encourageons l'innovation et accueillons favorablement le changement. Nous concrétisons nos objectifs fixés et fournissons un travail de qualité dans les délais impartis. Nous faisons preuve d'un esprit de compétition, de résistance, de flexibilité, de respect des règles et de dynamisme pour réussir.

**ÉTHIQUE**

Nous gagnons la confiance des autres grâce à une honnêteté et une sincérité constantes, en agissant de façon responsable. Nous adhérons aux normes d'éthique les plus strictes, sommes porteurs d'un esprit de responsabilité sociale et donnons priorité à l'intégrité des personnes et à leur sécurité.

**RÉPARTITION DE L'EFFECTIF DANS LE MONDE**



- Principaux pays d'Europe de l'Ouest **67,4 %** (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni)
- Autres pays d'Europe **15,1 %**
- Reste du monde **17,5 %** (comprenant notamment l'Amérique du Nord et l'Asie)

**RÉPARTITION DES COÛTS PÉDAGOGIQUES**



- Savoir-faire métiers et technique **46,5 %**
- Efficacité et développement personnel **7,4 %**
- Gestion des équipes et des hommes **10,7 %**
- Bureautique - messagerie **7,3 %**
- Procédure qualité **6,7 %**
- Hygiène, sécurité et environnement **5,9 %**
- Formations linguistiques **15,5 %**

**TRAVAIL D'ÉQUIPE ET RESPECT**

Nous travaillons ensemble comme un seul Groupe et nous partageons notre savoir sans contrainte hiérarchique, fonctionnelle, commerciale ou géographique. Notre diversité et le respect mutuel renforcent nos performances. Nous encourageons le développement individuel et celui de nos équipes, valorisons l'expertise et récompensons le succès.



## Prévoir que demain sera différent

La protection de l'environnement est un souci constant pour Ipsen, qui poursuit une politique volontaire de mise en place du système de management conforme à la norme environnementale ISO 14001.

L'engagement du Groupe pour la protection de l'environnement est attesté par l'obtention, en juillet 2004, de la certification ISO 14001 version 2004 pour le site de l'Isle-sur-la-Sorgue.

Le site de Wrexham a, quant à lui, obtenu des autorités environnementales locales la reconduction en 2007 de la certification "green dragon" de niveau 3, attestant du succès des démarches entreprises à ce niveau. En outre, le site a également été récompensé lors de l'événement annuel RoSPA (*Royal Society for the Prevention of Accidents*), qui est un organisme impliqué dans la prévention des accidents et la mise en place de processus de sécurité.

Le site irlandais de Cork, qui s'était engagé en 2005 dans un processus de certification ISO 14001 version 2004 et dont l'audit était prévu pour le milieu de l'année 2007, est en cours d'obtention de sa certification.

Le site de Tianjin a obtenu en décembre 2005 le "certificat environnement" de la part du bureau environnement du gouvernement local et s'est engagé dans un processus visant à la certification ISO 14001. Fin 2007, l'analyse des écarts a été réalisée et les plans d'actions sont en cours.

Afin d'aller plus loin et de créer une véritable politique de Groupe en matière d'hygiène, d'environnement et de sécurité, Ipsen a initié en 2007 un vaste plan d'harmonisation des procédures de ses différents sites. En 2007, 22 personnes étaient impliquées dans cette organisation à l'échelle du Groupe sous la direction d'un responsable Qualité, Environnement, Santé et Sécurité pour l'ensemble de la division industrielle.

## UNE MEILLEURE EFFICACITÉ ÉNERGÉTIQUE

La consommation d'énergie du Groupe a enregistré une baisse de 3,2% (contre une augmentation de 5% entre 2005 et 2006). Cette baisse de la consommation énergétique survient alors que les volumes de production sont en forte hausse sur la grande majorité des sites et qu'une croissance totale des volumes vendus de plus de 10% est enregistrée. Cette meilleure efficacité énergétique est le résultat d'une politique volontaire de mise en place d'actions de limitation engagées sur la plupart des sites.

En 2007, des campagnes de sensibilisation continue pour le personnel ont été mises en place ou renforcées sur certains sites afin de développer les comportements vertueux concernant la consommation d'énergie.



Baisse de **22,5%**  
de la consommation d'eau sur 2007.

**84,1%** des déchets recyclés.

### MAÎTRISER LA CONSOMMATION D'EAU

La consommation d'eau pour le Groupe est en baisse de 22,5% sur 2007. Cette baisse est d'abord le résultat d'un meilleur contrôle de l'utilisation de l'eau dans les processus de fabrication, rendu possible grâce aux actions engagées en faveur du recyclage des eaux des procédés de fabrication et de lavage, et à la recherche systématique des pertes en eau.

### RECYCLER ET VALORISER LES DÉCHETS

La production de déchets par le Groupe en 2007 a enregistré une baisse de 6,4%, et ce, malgré la progression des volumes produits sur la même période.

La part du recyclage (84,1%) reste majoritaire par rapport à l'incinération (11,3%) et à la mise en décharge (4,6%). Des actions significatives sont engagées ou développées par la plupart des sites pour revaloriser une part plus grande de leurs déchets. Citons le compostage de plus en plus fréquent des déchets organiques à Cork ou le développement de la filière de recyclage des déchets papier/carton depuis 2005 à Tianjin et, depuis 2006, à l'Isle-sur-la-Sorgue.

### AMÉLIORER LA QUALITÉ DES REJETS AÉRIENS

Des efforts continus ont été entrepris depuis plusieurs années dans ce domaine: l'abandon de la consommation de fuel à Dublin fin 2003 et à Dreux en janvier 2005, ainsi que le projet d'abandon en 2008 à Tianjin, sont autant de contributions à la diminution des tonnages de dioxyde de soufre. Le Groupe renforce son action à travers le renouvellement d'outils privilégiant des processus modernes et à meilleur rendement, par exemple le changement des brûleurs de gaz sur le site de Dreux.

### UN RATIO EFFLUENTS LIQUIDES/ CHIFFRE D'AFFAIRES EN BAISSÉ

Le volume des effluents est en diminution de 4,4% en 2007.

Tous les sites voient leur volume d'effluents baisser ou rester stable du fait d'actions spécifiques de retraitement ou de limitation des consommations en entrée, et en particulier pour le site de l'Isle-sur-la-Sorgue. Compte tenu de l'évolution à la hausse du chiffre d'affaires du Groupe, le ratio effluents sur chiffre d'affaires évolue très favorablement avec une baisse de 10,5% à 0,47 m<sup>3</sup> par million d'euros sur l'exercice 2007 par rapport à l'exercice 2006 (0,53 m<sup>3</sup> par million d'euros).



RSE

LA FONDATION  
IPSEN

Le Salk Institute, La Jolla, Californie.

**Échanger et faire progresser  
la science**

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion du savoir scientifique. Son ambition n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux des années à venir.

Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens pour faire émerger des concepts et des champs de recherche nouveaux. Par-delà les frontières et la sectorisation des activités, seule ou avec des partenaires du monde universitaire et scientifique, la Fondation Ipsen met l'accent sur des problématiques d'avenir, tel le futur de la biomédecine.

**COLLOQUES MÉDECINE ET RECHERCHE**

La Fondation Ipsen a créé un réseau international d'éminents experts scientifiques qui se réunissent chaque année dans le cadre des colloques Médecine et Recherche autour des thèmes émergents de la médecine et de la biologie. Chacune de ces manifestations constitue un défi car la science se doit d'être ouverte sur l'incertitude. L'observation de ces travaux année après année révèle que la Fondation Ipsen fut la première à organiser des réunions internationales sur des sujets qui, depuis, se sont imposés comme parmi les plus essentiels de la biologie et de la médecine contemporaine: thérapie génique dans le système nerveux central, cellules souches du cerveau, rôle de l'apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer, neurophilosophie, notion de gène protecteur contre des maladies, neurobiologie des valeurs humaines...

**La maladie d'Alzheimer**

Depuis 1987, ce thème a fait l'objet de 21 colloques. Le dernier colloque de cette série, le 28 avril 2008, portait sur le trafic intracellulaire et les désordres neurodégénératifs.

**Les neurosciences**

Débutée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents de ce domaine, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le 16<sup>e</sup> colloque de cette série, "Neurobiologie de l'*Umwelt* : comment les êtres vivants perçoivent le monde", s'est tenu le 18 février 2008.

**La longévité**

Initiée en 1987, cette série met en lumière les enjeux et les paradoxes d'une approche médicale focalisée, non pas sur la maladie, mais sur la résistance aux phénomènes délétères qui affaiblissent les systèmes physiologiques lors du vieillissement.

**L'endocrinologie**

Cette série amorcée en 2002 a pour objet l'étude des interactions endocriniennes et leurs implications dans le fonctionnement de l'organisme. En décembre 2007, le 7<sup>e</sup> colloque de cette série a porté sur l'effet des hormones et le comportement social.

**L'arbre vasculaire**

Cette série, lancée en 2004, a pour but d'explorer les différentes étapes qui conduisent au développement du système vasculaire, à sa croissance harmonieuse avec les autres organes, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération. En 2007, le colloque a été consacré aux relations entre l'angiogenèse et la neurogenèse.

**90** congrès internationaux.

**196** numéros  
d'*Alzheimer Actualités*.

Plus de **10 000**  
pages publiées.

### Le cancer

Un premier colloque en 2005 s'est intéressé à l'identification des cibles de la recherche thérapeutique intégrant le fait que le cancer est une maladie chronique. Après un colloque en 2007 consacré aux métastases, le 4<sup>e</sup> colloque de cette série a rassemblé en 2008 les meilleurs spécialistes mondiaux, dont plusieurs prix Nobel, autour des relations entre métabolisme et cancer.

### AUTRES COLLOQUES INTERNATIONAUX EN PARTENARIAT

La Fondation Ipsen noue des partenariats avec des institutions et des organisations internationales prestigieuses permettant de rassembler des experts de diverses disciplines. Trois séries de nouveaux colloques ont été initiées en 2007: l'une avec le Salk Institute et la revue *Nature*, sous forme d'un congrès annuel sur le thème de la complexité, une deuxième avec la revue *Nature* sur le thème général "Émergence et convergence", et une troisième avec Cell Press et le Massachusetts General Hospital sur le thème "Exciting Biologies". Les manifestations correspondantes ont eu lieu à San Diego, New York, Évian et Seattle, ce qui témoigne, s'il en était besoin, de la dimension internationale des activités de la Fondation Ipsen. Autre témoin : les rencontres organisées depuis 1989 avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur quelques-uns des sujets les plus débattus de la génétique humaine.

### PUBLICATIONS INTERNATIONALES

La Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse à la suite des colloques, diffusés par des éditeurs internationaux, et dans le cadre de différentes collections : *Research and Perspectives in Alzheimer's disease*, *Research and Perspectives in Neurosciences*, *Research and Perspectives in Longevity*, *Research and Perspectives in Endocrinology*, Collection OMS/Fondation Ipsen, Collection Esprit et cerveau.

En outre, la Fondation Ipsen édite depuis 1986 (196 numéros parus) un périodique consacré à la maladie d'Alzheimer, *Alzheimer Actualités*. Elle publie également les comptes rendus des colloques Médecine et Recherche consacrés au décryptage de l'arbre vasculaire et au cancer.

### DES PRIX POUR ENCOURAGER LA RECHERCHE

#### NEUROPSYCHOLOGIE

En 2007, le 16<sup>e</sup> prix Jean-Louis Signoret a été décerné au Pr Alvaro Pascual-Leone pour ses recherches sur la stimulation magnétique transcrânienne.

#### ENDOCRINOLOGIE

En 2007, le prix a récompensé le Pr William Crowley pour ses recherches cliniques illustrant une approche particulièrement féconde en médecine translationnelle.

#### NEUROSCIENCES

En 2007, le 18<sup>e</sup> prix Plasticité neuronale a été attribué à Nikos K. Logothetis (Institut Max-Planck, Tübingen, Allemagne), Keiji Tanaka (RIKEN Brain Institute, Wako, Japon) et Giacomo Rizzolatti (université de Parme, Parme, Italie), pour leurs travaux sur la neurophysiologie de la connaissance.

#### LONGÉVITÉ

En 2007, le prix a été décerné au Pr David Barker (University of Southampton, Princess Ann Hospital, Royaume-Uni) pour ses travaux sur les déterminants précoces de la longévité.

RSE

MÉCÉNAT

## Contribuer à la connaissance et à l'ouverture

Poursuivant naturellement son rôle d'acteur de santé publique et de moteur du savoir et de la recherche, Ipsen a initié en 2007 une nouvelle démarche de mécénat. En 2008, Ipsen est devenu membre du Cercle Entreprises du musée du Louvre.

Sa stratégie de croissance soutenue, son développement international et sa forte dimension technologique ne lui font pas oublier sa philosophie fondamentale, qui place l'humain au cœur de son approche thérapeutique. Privilégiant une vision holistique de la recherche médicale soucieuse de la qualité de vie du patient, Ipsen souhaite participer à la diffusion généreuse de la connaissance humaine. En 2008, Ipsen est devenu membre du Cercle Entreprises du musée du Louvre.

### IPSEN PERMET AU LOUVRE D'ACQUÉRIR UN PAPYRUS MÉDICAL ÉGYPTIEN

Inconnu jusqu'à son classement comme trésor national en 2005, c'est une œuvre inédite qui a rejoint le département des Antiquités égyptiennes du musée du Louvre grâce à Ipsen en 2007. Véritable "manuel de médecine", il recèle des textes inédits et vient enrichir les collections nationales d'un témoignage rare. Il ne subsiste en effet aujourd'hui des écrits médicaux de l'Égypte pharaonique qu'une douzaine d'œuvres à travers le monde.

### UN DOCUMENT EXCEPTIONNEL DU NOUVEL EMPIRE

D'une longueur estimée à 7 mètres, écrit de façon continue sur ses deux faces, le document occupe, par ses dimensions, par le nombre et la longueur de ses textes, le deuxième rang mondial parmi les papyrus médicaux connus. Datant d'au moins 3000 ans, il est comme la plupart des papyrus antérieurs au VI<sup>e</sup> siècle avant notre ère, écrit en une cursive hiéroglyphique: le hiératique. Traité médical destiné à l'usage d'un praticien professionnel, il contient l'exposé de nombreux cas pratiques, d'exemples précis de diagnostics et d'indications pour la plupart absents du corpus médical égyptien connu actuellement.

### APPORT SCIENTIFIQUE À L'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

L'étude de ce papyrus médical devrait apporter des enseignements majeurs. Elle permettra de comparer ses textes et ses recettes aux écrits et remèdes consignés dans les autres documents médicaux connus et d'en établir les éventuels parallèles. À la lueur des connaissances actuelles, et grâce au concours de spécialistes du domaine médical et pharmaceutique, il s'agira de tenter d'identifier les maladies décrites et les principes actifs des remèdes afin de mieux apprécier le savoir de ces médecins égyptiens si renommés dans le monde antique.





#### EXTRAITS DU TEXTE DU PAPYRUS\*

Extrait d'une variante de recette pour guérir une inflammation :  
« Autre [remède] Plante shasha, plante dedou 1 [mesure], plante payt, plante satet Broyer et en faire une masse uniforme qui sera placée sur des tampons de toile. Faire un bandage. »

Un descriptif pathologique :  
« Descriptif de la grosseur (du type) hema. Si tu examines une grosseur (du type) hema qui est apparue au sommet de son abdomen sur la face externe entre les parois de ce dernier et que tu y appliques les mains, si tu la trouves gonflée et dure comme de la pierre au milieu

de son abdomen, alors tu diras : " [C'est quelqu'un] atteint d'une grosseur (du type) hema au sommet de son abdomen sur la face externe de ce dernier. [C'est] une maladie sur laquelle j'agirai ! " Si elle [la grosseur] est chaude et claire et qu'il [le patient] produit du liquide à l'intérieur de son abdomen, elle est destinée à la main

du médecin. Si elle est claire et suppure, c'est l'homme à l'instrument hemem qui la soignera à la façon du médecin; le médecin agira [comme cela] pour lui [le patient]. »

\* Traduction de Marc Étienne, Conservateur au département des Antiquités égyptiennes du musée du Louvre.



RSE

GOUVERNANCE  
D'ENTREPRISE

Jean-Luc BÉLINGARD



Frédéric BABIN



Éric DRAPÉ



Claire GIRAUT



Christophe JEAN



Jacques-Pierre MOREAU



Stéphane THIROLOIX

Le Comité de Direction assure une parfaite coordination des différentes actions scientifiques, juridiques, financières, commerciales et stratégiques entreprises par le Groupe.

Il a, en outre, en charge d'assurer la cohérence dans la gestion des affaires du Groupe et de veiller aux côtés du Président du Conseil d'Administration à la mise en œuvre des décisions de ce Conseil.

Composition du Comité de Direction :

**Jean-Luc BÉLINGARD**, Président

**Frédéric BABIN**, Vice-président exécutif,  
Ressources Humaines

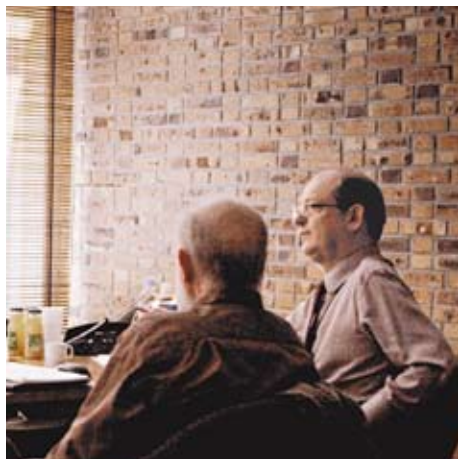
**Éric DRAPÉ**, Vice-président exécutif,  
Production et Approvisionnement

**Claire GIRAUT**, Vice-président exécutif,  
Administration et Finances

**Christophe JEAN**, Vice-président exécutif,  
Opérations

**Jacques-Pierre MOREAU**, Vice-président  
exécutif, Découverte et Innovation

**Stéphane THIROLOIX**, Vice-président  
exécutif, Corporate Development.



## Assurer la pérennité, la probité et l'équité

Le rôle et les modalités de fonctionnement du Conseil d'Administration sont précisément organisés par un règlement intérieur adopté en 2005.

Le Conseil d'Administration exerce ses fonctions dans le cadre de la loi et des statuts de la société ainsi que dans le respect des règles de gouvernement d'entreprise applicables aux sociétés dont les titres sont négociés sur un marché réglementé. Il s'est doté en outre de quatre comités permanents chargés d'émettre des propositions, recommandations ou avis soumis à l'appréciation du Conseil. À cette fin, les comités peuvent procéder ou faire procéder à toutes études externes susceptibles d'éclairer les délibérations du Conseil. Ces comités rendent compte de leurs travaux à chacune des réunions du Conseil d'Administration et l'assistent dans ses missions d'examen des orientations stratégiques et des projets d'investissement, de validation de la qualité et de la fiabilité des comptes, d'appréciation de la politique de rémunération et de nomination. Le Conseil d'Administration veille à la bonne information des actionnaires et du public. Il s'assure que la société dispose de procédures fiables d'identification, d'évaluation et de suivi de ses engagements et risques, et d'un contrôle interne approprié, tant sur les plans opérationnel que financier.

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### Président-directeur général

Jean-Luc BÉLINGARD

#### Administrateurs

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

Antoine FLOCHEL (Vice-président)

Gérard HAUSER

Pierre MARTINET

René MERKT

Yves RAMBAUD

Klaus-Peter SCHWABE

### COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### Comité stratégique

Sa mission consiste notamment à étudier toutes les questions stratégiques intéressant le Groupe, en matière de recherche et de développement, en matière industrielle, commerciale et financière, et dans le cadre d'alliances et de partenariats de toutes natures.

#### Président

Jean-Luc BÉLINGARD

#### Membres

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Hervé COUFFIN

Antoine FLOCHEL

### Comité des comptes

Sa mission consiste notamment, d'une part, à examiner, avant leur présentation au Conseil, les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions et, d'autre part, à contrôler la qualité et le respect des procédures, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes.

#### Président

Yves RAMBAUD

#### Membres

Alain BÉGUIN

Pierre MARTINET

### Comité des nominations

Sa mission consiste notamment à faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement, le remplacement ou la nomination de nouveaux administrateurs.

#### Présidente

Anne BEAUFOUR

#### Membres

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

### Comité des rémunérations

Sa mission consiste notamment à faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations dans toutes leurs composantes, des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe.

#### Président

Antoine FLOCHEL

#### Membres

Gérard HAUSER

Yves RAMBAUD

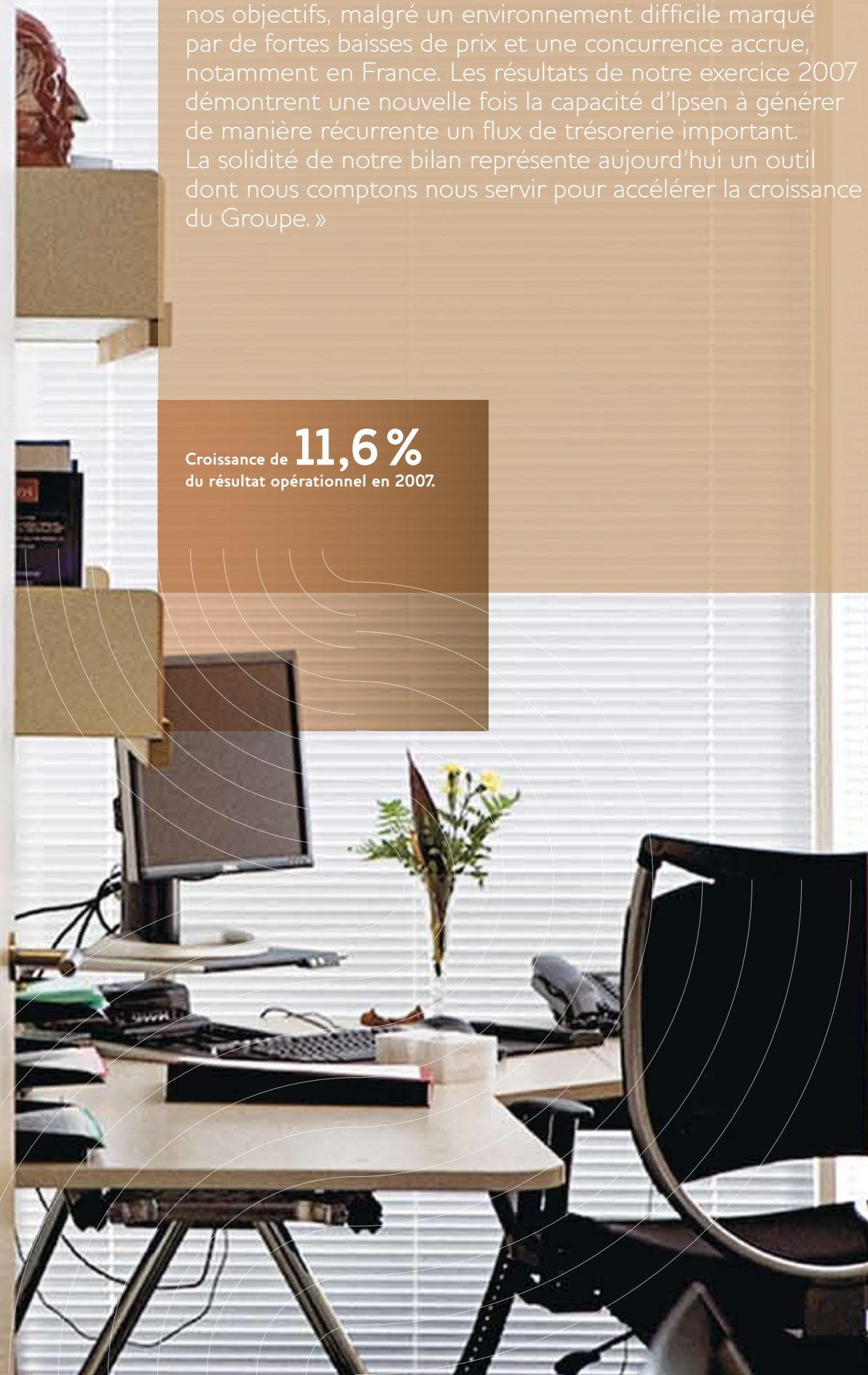




## ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS

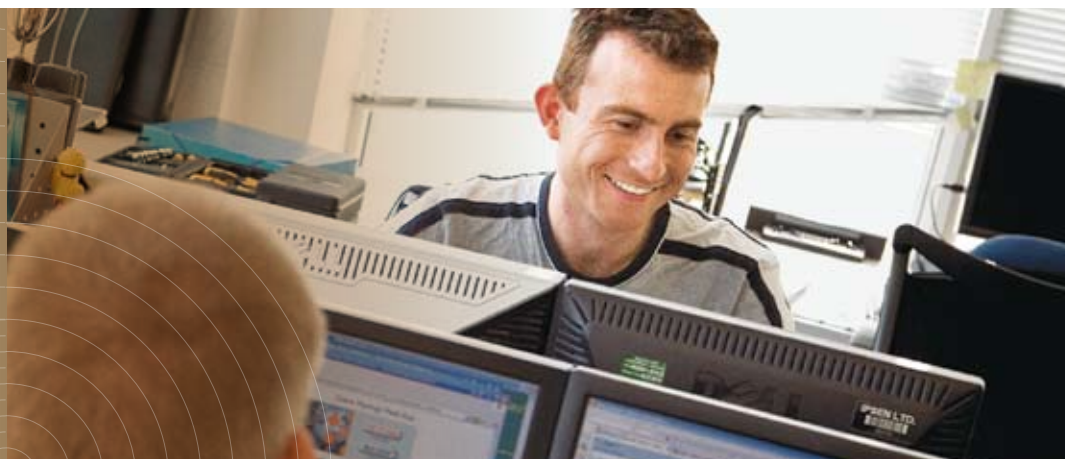
Commentant la performance de l'année 2007, Jean-Luc Bélingard, Président du Groupe Ipsen, a déclaré : « Les performances du Groupe en 2007 sont en ligne avec nos objectifs, malgré un environnement difficile marqué par de fortes baisses de prix et une concurrence accrue, notamment en France. Les résultats de notre exercice 2007 démontrent une nouvelle fois la capacité d'Ipsen à générer de manière récurrente un flux de trésorerie important. La solidité de notre bilan représente aujourd'hui un outil dont nous comptons nous servir pour accélérer la croissance du Groupe. »

Croissance de **11,6%**  
du résultat opérationnel en 2007.





# ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS



## COMPTES DE RÉSULTAT CONSOLIDÉS

(en milliers d'euros)

	31 décembre 2007	31 décembre 2006
Chiffres d'affaires	920 475	861 676
Autres produits de l'activité	73 282	83 581
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>993 757</b>	<b>945 257</b>
Coût de revient des ventes	(199 025)	(181 377)
Frais de recherche et développement	(184 739)	(178 348)
Frais commerciaux	(321 052)	(307 795)
Frais généraux et administratifs	(80 429)	(75 220)
Autres produits et charges opérationnels	368	(8 223)
Coûts liés à des restructurations	8	190
Pertes de valeur	–	(7 265)
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>208 888</b>	<b>187 219</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	11 541	7 974
Coût de l'endettement financier brut	(1 950)	(2 142)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>9 591</b>	<b>5 832</b>
Autres produits de charges financiers	(2 855)	(5 707)
Impôts sur le résultat	(54 478)	(40 891)
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	(8 764)	(1 666)
<b>Résultat des activités poursuivies</b>	<b>152 382</b>	<b>144 787</b>
Résultat des activités non poursuivies	(1 313)	(290)
<b>Résultat consolidé</b>	<b>151 069</b>	<b>144 497</b>
- dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen	150 611	144 006
- dont part revenant aux intérêts minoritaires	458	491
Résultat de base par action des actions poursuivies (en euros)	1,81	1,72
Résultat dilué par action des actions poursuivies (en euros)	1,81	1,72
Résultat de base par action des actions non poursuivies (en euros)	(0,02)	0,00
Résultat dilué par action des actions non poursuivies (en euros)	(0,02)	0,00
Résultat de base par action (en euros)	1,80	1,71
Résultat dilué par action (en euros)	1,79	1,71

La marge  
opérationnelle a atteint **22,7%**  
du chiffre d'affaires du Groupe en 2007.

Croissance de **14,9%**  
du chiffre d'affaires hors des principaux pays  
d'Europe de l'Ouest en 2007.

## BILANS CONSOLIDÉS (en milliers d'euros)

	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>ACTIF</b>		
Goodwills	189 013	188 836
Autres immobilisations incorporelles	89 169	68 203
Immobilisations corporelles	221 891	198 186
Titres de participation	1 457	1 825
Participations dans des entreprises associées	40 948	50 832
Autres actifs non courants	55 632	18 018
Actifs financiers non courants	25 883	12 583
Actifs d'impôts différés	61 393	64 025
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>685 386</b>	<b>602 508</b>
Stocks	87 111	78 947
Clients et comptes rattachés	216 214	191 702
Actifs d'impôts exigibles	26 569	2 665
Autres actifs courants	53 753	43 700
Actifs financiers courants	96	901
Titres de placement de trésorerie	6 000	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	247 068	285 459
<b>Total des actifs courants</b>	<b>636 811</b>	<b>603 374</b>
Actifs de l'activité destinée à être abandonnée et/ou cédée	725	8 391
<b>Total de l'actif</b>	<b>1 322 922</b>	<b>1 214 273</b>
<b>PASSIF</b>		
Capital social	84 044	84 025
Primes et réserves consolidées	582 557	506 244
Résultat de l'exercice	150 611	144 006
Écart de conversion	(17 350)	(7 789)
<b>Capitaux propres - attribuables aux actionnaires d'Ipsen</b>	<b>799 862</b>	<b>726 486</b>
Part revenant aux intérêts minoritaires	1 247	1 419
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>801 109</b>	<b>727 905</b>
Provisions pour engagements envers les salariés	10 038	9 299
Provisions	14 981	11 421
Emprunts bancaires	4 379	6 286
Passifs financiers	16 449	15 313
Passif d'impôts différés	3 932	2 371
Autres passifs non courants	192 043	172 270
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>241 822</b>	<b>216 960</b>
Provisions pour risques et charges	6 598	5 323
Emprunts bancaires	5 375	6 973
Passifs financiers	3 831	2 251
Fournisseurs et comptes rattachés	104 181	100 269
Passif d'impôts exigibles	12 327	27 215
Autres passifs courants	136 234	114 824
Concours bancaires	6 161	1 716
<b>Total des passifs courants</b>	<b>274 707</b>	<b>258 571</b>
Passifs de l'activité destinée à être abandonnée et/ou cédée	5 284	10 837
<b>Total du passif</b>	<b>1 322 922</b>	<b>1 214 273</b>

# ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS



TABLEAUX DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS  
(en milliers d'euros)

	31 décembre 2007	31 décembre 2006
<b>RÉSULTAT CONSOLIDÉ</b>	<b>151 069</b>	<b>144 497</b>
Résultat des activités non poursuivies	1 313	290
Quote-part du résultat des entreprises associées	8 764	1 666
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées</b>	<b>161 146</b>	<b>146 453</b>
<b>Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :</b>		
- Amortissements, provisions et pertes de valeur	41 226	49 940
- Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	(1 929)	1 562
- Résultat des cessions d'actifs immobilisés	(252)	(877)
- Quote-part des subventions virée au résultat	(97)	(112)
- Écarts de conversion	3 905	694
- Variation des impôts différés	394	(34 227)
- Charges liées aux paiements sur base d'actions	7 562	3 282
- Boni/mali sur cessions d'actions propres	545	221
- Autres éléments sans incidence sur la trésorerie	1 754	690
<b>Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>214 254</b>	<b>167 626</b>
(Augmentation) / diminution des stocks	(9 026)	(4 644)
(Augmentation) / diminution des créances clients et comptes rattachés	(25 395)	(27 419)
(Diminution) / augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 087	(7 121)
Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats	(38 456)	33 051
Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité	29 506	166 142
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>(38 284)</b>	<b>160 009</b>
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ À L'ACTIVITÉ</b>	<b>175 970</b>	<b>327 635</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(58 672)	(40 630)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(26 483)	(41 217)
Produits des cessions d'actifs corporels et incorporels	1 160	3 044
Acquisitions de titres de participation non consolidés	(698)	(15)
Acquisitions de titres de participation dans des entreprises associées	(2 129)	(63 082)
Souscription d'obligations convertibles	(44 386)	(20 966)
Versements aux actifs de régimes	(5 026)	(4 226)
Incidence des variations du périmètre	8	-
Flux d'investissement - Divers	(944)	(1 028)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	7 493	5 796
Dépôts versés	(4 601)	-
Variation des titres de placement de trésorerie	(6 000)	-
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(140 278)</b>	<b>(162 324)</b>
Émission d'emprunts à long terme	1 900	-
Remboursement d'emprunts à long terme	(2 170)	(31 824)
Variation nette des crédits à court terme	(1 584)	(89)
Titres d'autocontrôle	(24 758)	(1 294)
Dividendes versés par Ipsen	(50 389)	(50 407)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires	(631)	(358)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	814	464
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>(76 818)</b>	<b>(83 508)</b>
Impact activités destinées à être cédées / abandonnées	1 285	647
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE</b>	<b>(39 841)</b>	<b>82 450</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>283 743</b>	<b>200 564</b>
Incidence des variations du cours des devises	(2 995)	729
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>

En 2007, la Direction des Affaires Publiques et de la Communication d'Ipsen a fait réaliser par Paolo Pellegrin, membre de Magnum, un reportage photographique dans certaines implantations du Groupe aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni.  
Merci à tous les salariés d'Ipsen qui y ont prêté leur concours.

Tous les noms de produits cités dans le présent document sont donnés en licence à Ipsen ou enregistrés à titre de marque par Ipsen ou ses partenaires dans plusieurs pays du monde.

Direction Administrative et Financière : Claire Giraut.

Direction des Affaires Publiques et de la Communication : Didier Véron.

Conception-rédaction et réalisation :

Crédits photographiques : Magnum/Paolo Pellegrin, Philippe Pérez Castaño, Salk Institute for Biological Studies, Musée du Louvre/G. Poncet.



