



RAPPORT ANNUEL 2006





Notre objectif : être un groupe pharmaceutique international de tout premier plan offrant aux patients, dans ses domaines thérapeutiques ciblés\*, des médicaments innovants, répondant à des besoins médicaux non encore couverts.

\* Oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires.

PLUS DE **20**  
PROGRAMMES DE R&D  
dont neuf nouvelles  
entités chimiques  
en développement clinique

**178,3**  
MILLIONS D'EUROS  
dépenses de R&D 2006  
(20,7% du chiffre d'affaires)

**861,7**  
MILLIONS D'EUROS  
chiffre d'affaires 2006

**945,3**  
MILLIONS D'EUROS  
produit des activités  
ordinaires 2006

## S'inscrire dans la durée

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.

La stratégie de développement du Groupe repose sur une complémentarité entre les produits des domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie et désordres neuromusculaires), moteurs de sa croissance, et les produits de médecine générale qui contribuent notamment au financement de sa recherche. Cette stratégie est complétée par une politique active de partenariats.

La localisation de ses quatre centres de Recherche et Développement (Paris, Boston, Barcelone et Londres) lui permet d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires et d'accéder à un personnel de haute qualité.

### SOMMAIRE

- 01 PROFIL
- 02 CHIFFRES CLÉS
- 04 MESSAGE DU PRÉSIDENT
- 06 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE
- 08 IPSEN EN BOURSE
- 10 FAITS MARQUANTS
- 12 IMPLANTATIONS
- 14 PRODUITS
- 24 RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT
- 36 PARTENARIATS
- 42 NOTRE ENGAGEMENT : RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE
- 52 ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS 2006

## CHIFFRES CLÉS 2006

De bonnes performances dans un environnement difficile

**+7,6%**

Ventes de médicaments

**+10,2%**

Volumes de médicaments vendus

**+13,4%**

Ventes de produits de médecine spécialisée

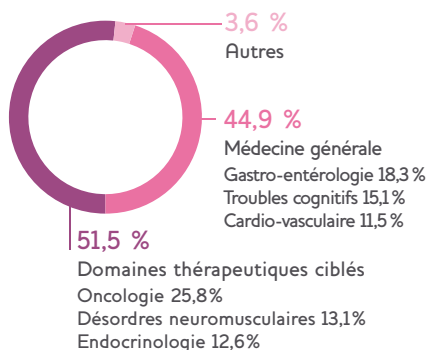
**+19,3%**

Ventes au dehors des principaux pays de l'Europe de l'Ouest

Taux de croissance 2006/2005

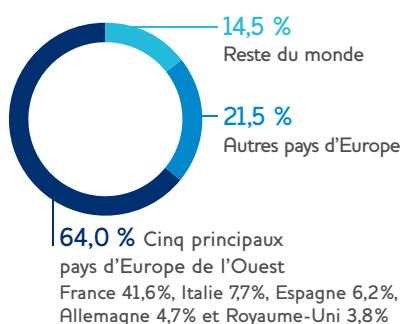
### Chiffre d'affaires

par domaine thérapeutique (en %)



### Chiffre d'affaires

par zone géographique (en %)



### Chiffre d'affaires net

des principaux produits du Groupe (en M€)

	2006	2005* à périmètre constant	Variation 2006/2005 à périmètre constant
Décapeptyl®	221,9	210,6	+ 5,4%
Tanakan®	129,9	121,0	+ 7,4%
Dysport®	113,3	92,5	+ 22,5%
Somatuline®	92,2	81,8	+ 12,8%
Smecta®	80,3	67,5	+ 18,7%
Nisis® et Nisisco®	50,7	41,5	+ 22%
Forlax®	46,3	42,8	+ 8,3%
Ginkor Fort®	41,7	61,2	- 31,8%
NutropinAq®	14,7	5,7	+ 156,6 %

\* Les chiffres communiqués pour 2005 sont sur une base pro forma. Les chiffres consolidés pro forma retracent l'activité du Groupe comme si sa restructuration achevée fin juin 2005 avait été effectuée antérieurement au 1<sup>er</sup> janvier 2002.

## Produit des activités ordinaires (en M€)

2005 // 887,9

2006 // 945,3

+ 6,5 %

Le produit des activités ordinaires a atteint 945,3 millions d'euros en 2006. Il comprend :

- le chiffre d'affaires réalisé par la vente de médicaments, de principes actifs, de matières premières, de façonnage industriel ainsi que d'autres éléments, net de toutes remises (sur quantités et sur prix), et net des escomptes financiers ;
- les redevances perçues au titre d'accords de distribution ou de commercialisation ;
- les produits forfaitaires sur concessions-licences (*milestones*) ou droits d'entrée reçus au titre de partenariats ;
- les produits de co-promotion ;
- les autres produits (par exemple : la rétrocession de marge dans le cadre d'un accord de commercialisation, de développement, de recherche et les refacturations de coûts).

## Chiffre d'affaires (en M€)

2005 // 807,1

2006 // 861,7

+ 6,8 %

La hausse du chiffre d'affaires consolidé est tirée par la croissance des produits des domaines thérapeutiques ciblés et par une progression dynamique des ventes à l'international, en dépit de l'impact négatif lié aux baisses de prix dans les principaux pays de l'Europe de l'Ouest.

## Dépenses de Recherche et Développement (en M€)

2005 // 169,0

2006 // 178,3

+ 5,5 %

Les frais liés à la Recherche et Développement atteignent 20,7 % du chiffre d'affaires en 2006, contre 20,9 % pour l'exercice 2005.

## Résultat opérationnel récurrent (en M€)

2005 // 177,8

2006 // 204,1

+ 14,8 %

Le résultat opérationnel s'est élevé à 187,2 millions d'euros, en hausse de 1,0 % par rapport à 2005, malgré 16,9 millions d'euros d'effets négatifs non récurrents, notamment le paiement par le Groupe à Inamed d'un montant de 8,4 millions d'euros en contrepartie de la rétrocession de l'intégralité des droits relatifs à Reloxin® et une perte de valeur de 7,3 millions d'euros des droits incorporels relatifs à Testim®. Le résultat opérationnel a ainsi atteint 21,7 % des ventes comparé à 23,0 % en 2005. En excluant les charges non récurrentes mentionnées notamment ci-dessus, le résultat opérationnel récurrent du Groupe s'est élevé à 204,1 millions d'euros en 2006, soit 23,7 % du chiffre d'affaires, en progression de 14,8 % par rapport à 2005, où il avait représenté 22,0 % du chiffre d'affaires.

## Résultat consolidé récurrent (en M€)

2005 // 128,9

2006 // 148,9

+ 15,6 %

Le résultat consolidé s'est établi à 144,5 millions d'euros (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A. : 144,0 millions d'euros), en diminution de 3,0 % par rapport à 2005 compte tenu principalement des éléments non récurrents déjà évoqués. Le résultat consolidé récurrent a atteint 148,9 millions d'euros, en hausse de 15,6 % par rapport à 2005 où il représentait 128,9 millions d'euros.

## MESSAGE DU PRÉSIDENT

Depuis son introduction en Bourse, Ipsen a atteint l'ensemble de ses objectifs stratégiques et financiers.

2006 aura été sans conteste une année de réalisations et de progrès. Ipsen a ainsi atteint, voire dépassé, les objectifs qu'il s'était fixés lors de son introduction en Bourse en décembre 2005. Il se positionne désormais comme un acteur majeur dans ses trois domaines thérapeutiques ciblés : l'oncologie, l'endocrinologie et les troubles neuromusculaires.

**En particulier, cet exercice aura marqué pour notre Groupe le début de son implantation opérationnelle en Amérique du Nord**, le premier marché pharmaceutique mondial.

Ipsen a confié à Medicis les droits de développement, de distribution et de commercialisation de sa toxine botulique, dans ses indications de médecine esthétique, aux États-Unis, au Canada et au Japon. Selon les termes de cet accord, le Groupe a déjà reçu environ 125 millions de dollars en 2006, et pourrait recevoir jusqu'à 105 millions de dollars supplémentaires selon les étapes du développement clinique et de la revue réglementaire du produit par la FDA. Ce partenariat est une illustration forte de la capacité d'Ipsen à dégager

des ressources financières significatives qui ont vocation à être allouées à ses trois domaines thérapeutiques ciblés stratégiques.

En endocrinologie, nous nous sommes associés à Tercica en Amérique du Nord et avons ainsi créé une franchise globale pour les patients souffrant de troubles de la croissance avec Increlex™ et Somatuline® Autogel®. Cette dernière molécule a été approuvée au Canada dans le traitement de l'acromégalie, ce qui constitue notre toute première autorisation de mise sur le marché en Amérique du Nord. Nous avons également déposé un dossier de demande d'enregistrement de Somatuline® Autogel® dans le traitement de l'acromégalie auprès de la FDA. Dès l'obtention de son autorisation de mise sur le marché, Somatuline® deviendra le premier produit global du Groupe. Tercica, dont 25 % du capital appartient désormais à Ipsen, commercialisera ainsi une offre complète et adaptée à destination des endocrinologues. Ainsi, avec Somatuline® Autogel® et notre toxine botulique (Dysport® et Reloxin®), Ipsen sera en mesure de commercialiser une gamme complète de médicaments

en Amérique du Nord dans les toutes prochaines années.

**En 2006, nos dépenses de Recherche et Développement ont atteint 178,3 millions d'euros**, soit 20,7 % de notre chiffre d'affaires consolidé, ce qui témoigne du caractère prioritaire que nous accordons à la R&D. Avec 700 collaborateurs répartis notamment dans nos centres de Paris, Boston, Londres et Barcelone, Ipsen est reconnu par la communauté scientifique et par ses pairs comme un acteur d'excellence, capable de découvrir et de développer des médicaments innovants au service des patients.

Cette reconnaissance témoigne de la vitalité et du dynamisme de nos programmes de R&D : aujourd'hui, neuf nouvelles molécules sont en développement clinique, dont certaines très prometteuses. Ce portefeuille comporte également notre facteur VIII recombinant, OBI-1, en cours de phase II dans le traitement de certaines formes d'hémophilie, ou le BN 83495, un inhibiteur sélectif de l'enzyme sulfatase, actuellement en phase I dans le traitement



du cancer du sein chez la femme post-ménopausée.

**Dans une longue tradition de reconnaissance internationale de la qualité de cette R&D**, le Groupe a été très actif en 2006 sur le front des partenariats et alliances avec des acteurs internationaux de tout premier plan. Ainsi, par exemple, Roche a choisi d'exercer son option sur notre analogue du GLP-1 et finance le développement de cette molécule très prometteuse dans le traitement du diabète. De même, en oncologie, Ipsen a acquis auprès de GTx, Inc. les droits de développement et de commercialisation d'Acapodene<sup>®</sup>, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, qui pourrait intervenir dans la prévention du cancer de la prostate chez les hommes présentant un risque élevé, ainsi que pour le traitement des effets secondaires multiples de l'hormonothérapie anti-androgénique dans le cancer avancé de la prostate.

**Notre fort développement s'accompagne d'une part d'importants efforts de productivité** afin de préserver notre profil de rentabilité dans un environnement économique et réglementaire fortement durci, et d'autre part d'actions destinées à porter sur le marché de nouveaux médicaments ou à étendre les indications de notre gamme existante. Dans ce cadre, le Groupe a déposé auprès de l'EMA, en Europe, plusieurs dossiers d'enregistrement, dont celui du febuxostat dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique, de NutropinAq<sup>®</sup> dans le traitement de la petite taille idiopathique, ou encore d'Increlex<sup>™</sup> (déposé par Tercica) dans le traitement de l'insuffisance primaire sévère en IGF-1.

**L'année 2007 sera de nouveau une année riche en perspectives.** Ensemble, nous continuerons de renforcer notre présence commerciale en Amérique du Nord, nous nous attacherons à valoriser au mieux notre effort de recherche et nous poursuivrons notre stratégie de croissance profitable.

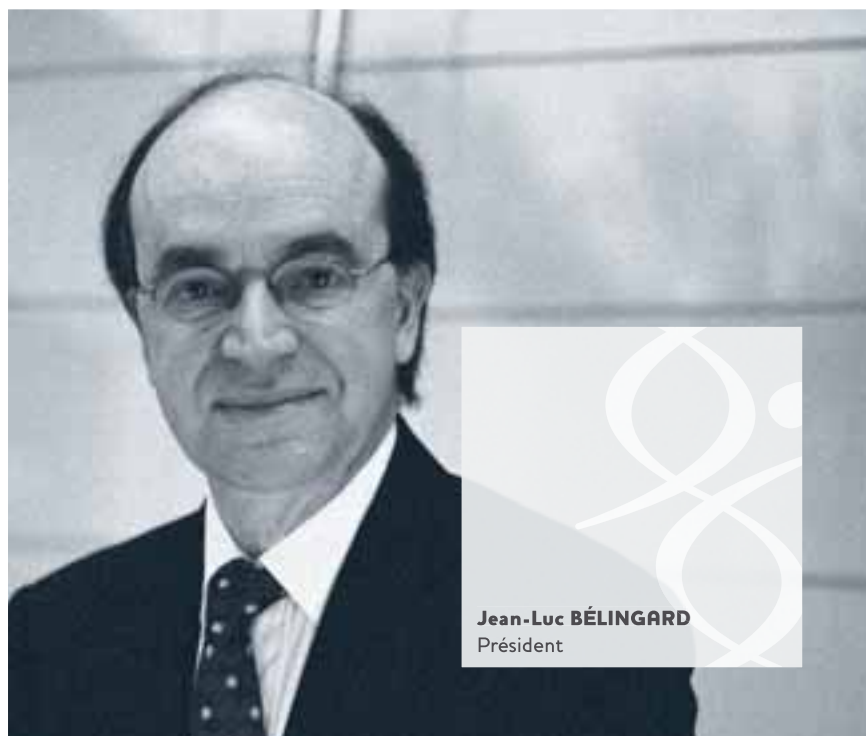
Au cours du premier trimestre 2007, trois accords stratégiques pour le Groupe ont déjà été conclus. Ainsi, nous avons choisi Galderma pour commercialiser notre toxine botulique dans ses indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires. De même, Ipsen a acquis auprès de l'Université Erasmus de Rotterdam une demande de brevet relative à la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance pour le traitement de l'acromégalie. Enfin, le Groupe a signé avec MSD un accord de co-marketing, aux termes duquel MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adroavance<sup>™</sup>, un médicament indiqué dans le traitement de l'ostéoporose.

Nous préparons également le dépôt de deux nouveaux dossiers d'enregistrement pour Reloxin<sup>®</sup> et Dysport<sup>®</sup> aux États-Unis, et nous définirons nos orientations stratégiques pour la distribution de notre

toxine botulique dans les indications thérapeutiques en Amérique du Nord.

La qualité de nos résultats continue de nous doter d'un bilan financier très solide, favorisant ainsi une flexibilité financière à même de servir nos objectifs de développement. Fort de sa santé financière, de l'excellence de sa R&D, de son dynamisme commercial et de sa stratégie active d'alliances, Ipsen est désormais positionné pour poursuivre au mieux son développement dans le contexte hautement concurrentiel de l'industrie pharmaceutique.

Je souhaite exprimer ici mes remerciements aux collaborateurs du Groupe pour leur implication quotidienne, aux actionnaires pour leur soutien, et enfin au corps médical et aux patients pour la confiance qu'ils nous portent, nous permettant de remplir notre mission de santé publique.



**GOVERNEMENT D'ENTREPRISE**

Ipsen inscrit  
sa démarche  
dans le respect  
des principes relatifs  
au gouvernement  
d'entreprise

## **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**



## Comité de Direction



Jean-Luc BÉLINGARD  
Président



Éric DRAPÉ  
Vice-président exécutif,  
Production et  
Approvisionnement



Claire GIRAUT  
Vice-président exécutif,  
Administration et Finances



Alain HAUT  
Vice-président exécutif,  
Ressources Humaines



Christophe JEAN  
Vice-président exécutif,  
Opérations



Jacques-Pierre MOREAU  
Vice-président exécutif,  
Recherche



Stéphane THIROLOIX  
Vice-président exécutif,  
Corporate Development

## Comités du conseil d'administration

Le conseil a institué quatre comités permanents : un comité stratégique, un comité des comptes, un comité des nominations et un comité des rémunérations.

### Comité stratégique

Président

Jean-Luc BÉLINGARD

Membres

Anne BEAUFOUR

Henri BEAUFOUR

Hervé COUFFIN

Antoine FLOCHEL

Klaus-Peter SCHWABE

### Comité des comptes

Président

Yves RAMBAUD

Membres

Alain BÉGUIN

Pierre MARTINET

### Comité des nominations

Présidente

Anne BEAUFOUR

Membres

Alain BÉGUIN

Hervé COUFFIN

### Comité des rémunérations

Président

Antoine FLOCHEL

Membres

Gérard HAUSER

Yves RAMBAUD

IPSEN EN BOURSE

# Évolution du cours de Bourse

**Cotation** : Compartiment 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

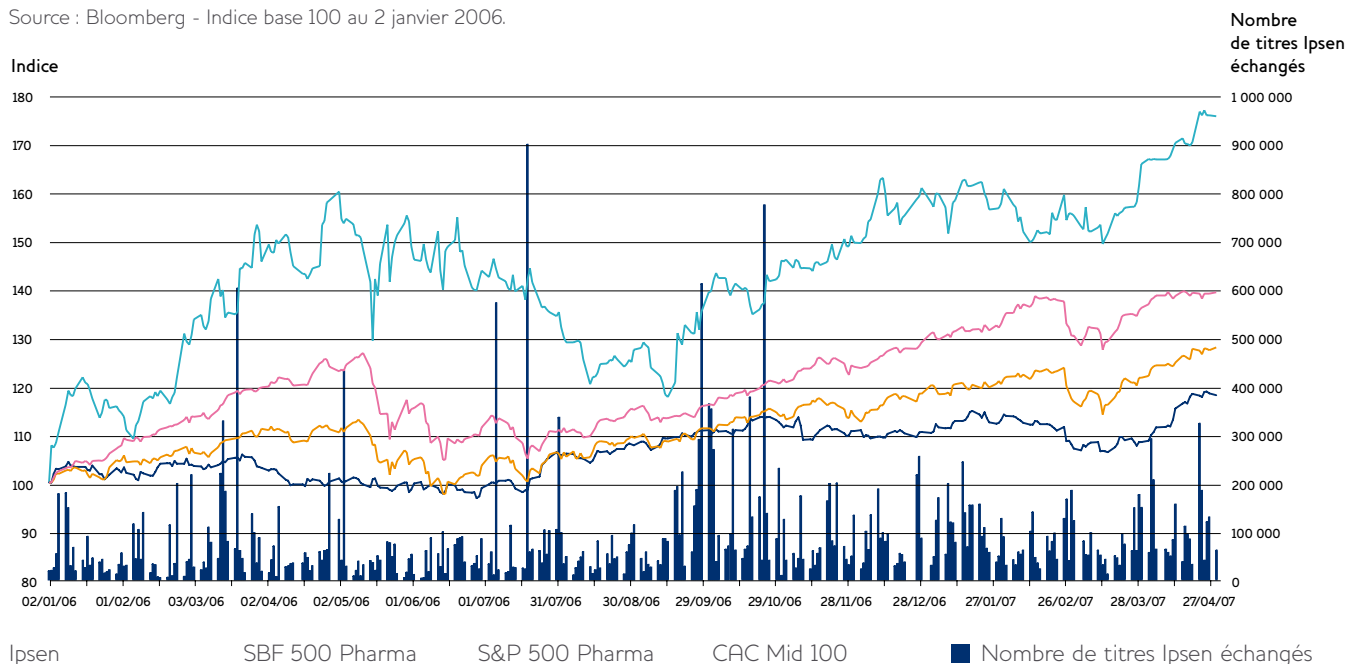
**Première cotation** : 7 décembre 2005

## Évolution du cours de Bourse de l'action Ipsen entre le 2 janvier 2006 et le 30 avril 2007

Cours de clôture au 2 janvier 2006	23,89 €
Cours de clôture au 30 avril 2007	38,95 €
Performance	+ 63,0 %
Cours moyen	31,72 €
Cours le plus haut (le 25 avril 2007)	39,23 €
Cours le plus bas (le 3 janvier 2006)	23,80 €
Nombre moyen d'actions négociées par jour	85 276

## Évolution du cours de Bourse

Source : Bloomberg - Indice base 100 au 2 janvier 2006.



Depuis le 24 février 2006, l'action d'Ipsen est entrée dans l'indice de référence SBF 250. Les titres Ipsen sont admis au système à règlement différé (SRD) depuis le 28 mars 2007.

### Dividende 2006

(soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale du 6 juin 2007)

**0,60 €**

### Résultat dilué récurrent par action 2006

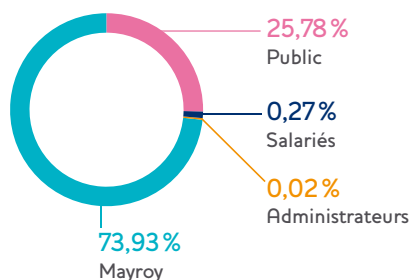
(sur la base du nombre moyen d'actions en circulation au cours de l'exercice)

**1,77 €**

### Répartition du capital

au 31 décembre 2006

84 024 683 euros divisés en  
84 024 683 actions d'un euro



### Calendrier financier 2007

1 <sup>er</sup> février	Chiffre d'affaires 2006
19 mars	Résultats 2006
3 mai	Chiffre d'affaires premier trimestre 2007
6 juin	Assemblée générale des actionnaires
1 <sup>er</sup> août	Chiffre d'affaires premier semestre 2007
29 août	Résultats premier semestre 2007
6 novembre	Chiffre d'affaires des neuf premiers mois 2007

### Relations investisseurs

David Schilansky  
42, rue du Docteur Blanche – 75016 Paris  
France  
Tél. : +33 (0)1 44 30 43 43  
Fax : +33 (0)1 44 30 43 21  
email : [investor.relations@ipsen.com](mailto:investor.relations@ipsen.com)

## FAITS MARQUANTS

# Une mise en œuvre rigoureuse de notre stratégie

### Juillet 2006

#### **Roche exerce son option sur la molécule d'Ipsen destinée au traitement du diabète de type 2**

Suite à l'accord signé en octobre 2003, Roche annonce sa décision d'exercer son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée d'Ipsen, le BIM 51077. La décision de Roche s'appuie notamment sur les résultats des études de phase I et II obtenus avec le BIM 51077, un analogue du *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), et présentés lors du congrès scientifique de l'American Diabetes Association (ADA) à Washington en juin 2006. Ces données montrent que ce composé destiné au traitement du diabète présente un profil d'efficacité et de tolérance conforme à la classe GLP-1 des incréтины et se prêterait au développement d'un système à libération contrôlée utilisant la technologie brevetée d'Ipsen. Ce système d'administration par voie sous-cutanée permettrait une diffusion du produit sur une période d'un jour, d'une ou de deux semaines.

### Septembre 2006

#### **GTx, Inc. et Ipsen concluent un partenariat pour les droits d'Acapodene® en Europe**

GTx, Inc., société de biotechnologie spécialisée dans la santé masculine, et Ipsen annoncent avoir signé un accord définitif au terme duquel Ipsen détiendra une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® de GTx, Inc. dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe.

### Octobre 2006

#### **L'EMEA valide le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché du febuxostat dans l'Union européenne pour la prise en charge de l'hyperuricémie symptomatique**

À la suite de l'accord conclu en juillet 2003 entre Ipsen et Teijin, détenteur des droits sur le produit, Ipsen est en charge du développement et de la commercialisation du febuxostat en Europe.

#### **Ipsen et Tercica finalisent leur accord de collaboration stratégique mondiale en endocrinologie**

Selon les termes de la collaboration rendue publique le 18 juillet 2006, Ipsen a concédé à Tercica les droits de commercialisation exclusifs de Somatuline® Autogel®, aux États-Unis, sous réserve de l'approbation des autorités de régulation américaines, et au Canada. Tercica a accordé à Ipsen les droits de commercialisation exclusifs d'Increlex™ dans le monde entier à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, de Taïwan, et de certains pays du Moyen Orient et d'Afrique du Nord, sous réserve de l'approbation des autorités de régulation concernées.

### Décembre 2006

#### **Début des essais cliniques de phase III avec la formulation à libération prolongée sur 4 mois de Décapeptyl®**

La formulation à libération prolongée sur 4 mois de Décapeptyl®, issue de la recherche interne du Groupe, entre en phase III d'essais cliniques. Cette nouvelle



formulation, destinée à améliorer la qualité de vie des patients, est fondée sur une technologie brevetée propre à Ipsen utilisant sa plate-forme technologique d'innovation galénique.

#### **Janvier 2007**

**La FDA valide le dépôt de la demande de mise sur le marché de Somatuline® Autogel®.**

**Somatuline® Autogel® est disponible au Canada.**

La Food and Drug Administration a accepté le dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Somatuline® Autogel® (60, 90, 120 mg) aux États-Unis. Cette acceptation signifie le début du processus d'examen de la NDA (*New Drug Application*) avec une date de fin du premier examen (*Prescription Drug User Fee Act*) du dossier prévue pour le 30 août 2007. Si la FDA accepte l'enregistrement du produit, le partenaire d'Ipsen, Tercica, commercialisera Somatuline® Autogel®

aux États-Unis. Par ailleurs, Tercica lance Somatuline® Autogel® au Canada, après son approbation par les autorités nationales.

**Accord entre Ipsen et MSD pour le co-marketing en France d'Adavance™ dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique**

Ipsen et MSD annoncent la conclusion d'un accord de co-marketing selon lequel MSD concède à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adavance™, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. Adavance™ réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. MSD exploite actuellement cette spécialité sous le nom de Fosavance®.

**Ipsen conclut une alliance avec le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam**

Ipsen annonce avoir acquis la demande de brevet international déposée le

13 avril 2006 par le Centre Médical Erasmus de l'Université de Rotterdam (Erasmus MC) aux Pays-Bas, concernant la co-administration d'un analogue de la somatostatine et d'un antagoniste de l'hormone de croissance pour le traitement de l'acromégalie.

#### **Février 2007**

**Ipsen et Galderma signent un accord en médecine esthétique**

Ipsen et Galderma (l'un des premiers laboratoires de dermatologie au plan mondial et *joint-venture* entre Nestlé et L'Oréal) annoncent la signature d'un accord pour le développement, la promotion et la distribution de la toxine botulique de type A d'Ipsen pour son utilisation dans les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.

## IMPLANTATIONS

# Notre développement international, une priorité pour l'avenir



**36%**  
du chiffre d'affaires  
réalisé en 2006 hors  
des principaux pays  
d'Europe de l'Ouest\*

\* France, Espagne, Italie,  
Allemagne et Royaume-Uni



## Des produits commercialisés dans plus de 100 pays



### EUROPE

Ipsen est solidement implanté dans cinq pays d'Europe (France, Espagne, Italie, Allemagne et Royaume-Uni) qui représentent son marché principal et également, au travers de filiales, dans la plupart des autres pays d'Europe et dans le reste du monde, notamment en Chine, en Corée et en Australie. En 2006, 36 % du chiffre d'affaires du Groupe ont été réalisés en dehors des cinq principaux pays d'Europe de l'Ouest.

### ASIE

Le Groupe commercialise directement ses produits dans un certain nombre de pays d'Asie du Sud-Est. Il fabrique Smecta® en Chine pour le marché local. En juillet 2003, Ipsen a conclu au Japon un accord de partenariat avec Teijin, pour le développement et la commercialisation de quatre produits d'Ipsen, dont Somatuline® Autogel®.

### AMÉRIQUE DU NORD

La présence du Groupe aux États-Unis repose principalement sur ses activités de recherche, implantées près de Boston : une nouvelle unité pilote de biotechnologie est opérationnelle depuis mars 2005 sur ce site. La politique d'alliances (Medicis, Tercica) et les activités de Recherche et Développement du Groupe devraient le conduire à étendre, à l'avenir, sa présence dans cette région, premier marché pharmaceutique mondial. À cet égard, trois produits y sont en cours de développement clinique, dont deux en phase III (Dysport® et Reloxin®). Enfin, la demande de mise sur le marché de Somatuline® Autogel® est en cours d'évaluation par la Food and Drug Administration.

## NOTRE ACTIVITÉ INDUSTRIELLE

### France

**Dreux** : formes orales à grand volume, 911 millions de sachets, 767 millions de comprimés, 362 millions de gélules, 72,5 millions de paquets pour la vente, 10 600 tonnes distribuées. Développement analytique et production des médicaments destinés aux essais cliniques.

**Signes** : formulations injectables à libération prolongée de peptides.

**L'Isle-sur-la-Sorgue** : usine de principes actifs (« API »), fabrication annuelle supérieure à 2 500 tonnes d'argiles thérapeutiques utilisées pour la fabrication de médicaments en gastro-entérologie.

**Captieux** : plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).

**Saint-Jean-d'Illac** : plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).

### Royaume-Uni

**Wrexham** : élaboration de principes actifs (BAS), purification et formulation de produits protéiniques biologiques.

### Irlande

**Dublin** : usine de principes actifs (API), synthèse de peptides en phase solide.

**Cork** : extrait végétal standardisé de feuilles de Ginkgo biloba (détenu à 50 %).

### Chine

**Tianjin** : approvisionnement local du marché pour la Chine.

Le site fonctionne en *joint-venture* avec des associés locaux.

**Lu Yuan** : station de séchage de feuilles, exploitée avec des associés locaux.

**Zhong Da** : station de séchage de feuilles, exploitée avec des associés locaux.

### Suisse

**Locarno** : extraits d'origine naturelle à base de plantes (y compris de Ginkgo biloba) et synthèse chimique associée pour les industries pharmaceutique et cosmétique (détenu à 50 %).

### États-Unis

**Sumter, Caroline du Sud** : plantation et station de séchage de feuilles (détenu à 50 %).



Décapeptyl®  
Tanakan®  
Dysport®  
Somatuline®  
Smecta®  
Nisis® et Nisisco®  
Forlax®  
Ginkor Fort®  
NutropinAq®  
...

# PRODUITS

Un portefeuille diversifié  
avec plus de vingt produits  
ayant fait leurs preuves.

Une spécialisation stratégique dans trois  
domaines ciblés (oncologie, endocrinologie  
et désordres neuromusculaires),  
renforcée par une présence historique  
en médecine générale.

# Un groupe leader dans ses domaines thérapeutiques ciblés

## > Oncologie

## Décapeptyl®

*Décapeptyl® est une formulation injectable d'un peptide qui a été initialement mise au point et continue à être utilisée essentiellement pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Par la suite, des indications complémentaires ont inclus 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.*

### Commercialisation

Décapeptyl® a été initialement lancé en 1986 en France. Au 31 décembre 2006, le Groupe bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Décapeptyl® dans plus de 60 pays, dont 25 en Europe. Décapeptyl® a été lancé en Grande-Bretagne fin 2003 et en Allemagne courant 2004 (sous la marque « Pamorelin® »). En 2006, 64,4 % du chiffre d'affaires relatif à Décapeptyl® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

### Recherche et Développement

En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- sous l'égide de l'*International Breast Cancer Study Group*, le Groupe participe à une étude pour le traitement du cancer du sein préménopause en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale en associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'oestrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. L'hormonothérapie du cancer du sein constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée ;
- développement de formulations

à libération prolongée sur une durée de quatre mois minimum.

### Principe actif

Le principe actif de Décapeptyl® est la triptoréline, un décapeptide analogue de la GnRH, hormone sécrétée par l'hypothalamus, qui stimule initialement la libération de gonadotrophines pituitaires (hormones produites par l'hypophyse), qui, elles-mêmes, contrôlent les sécrétions hormonales des testicules et des ovaires.

### Indications

Cancer de la prostate, fibromes utérins, endométriose, fécondation *in vitro* et puberté précoce.

## > Endocrinologie



# Somatuline®

*Somatuline® et Somatuline® Autogel® sont des formulations injectables à libération prolongée de lanréotide, un analogue de la somatostatine (facteur inhibant la libération de l'hormone de croissance). Somatuline® a été initialement mis au point et continue à être utilisé essentiellement pour le traitement de l'acromégalie (trouble provoqué par la surproduction d'hormones de croissance, ou prolactine, par une tumeur bénigne de l'hypophyse antérieure). Ce produit a été par la suite développé comme complément dans le traitement des symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (en particulier carcinoïdes).*

### Commercialisation

Somatuline® a été initialement lancé en France en 1995. Au 31 décembre 2006, Somatuline® et Somatuline® Autogel® était enregistrés dans près de 60 pays et commercialisés dans plus de 40 pays (dont 24 en Europe) pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes et dans 45 pays (dont 26 en Europe) pour le seul traitement de l'acromégalie. En 2006, 68,5 % du chiffre d'affaires relatif à Somatuline® et à Somatuline® Autogel® ont été réalisés dans les Principaux Pays d'Europe de l'Ouest. Somatuline® Autogel® représente 85,9 % du chiffre d'affaires global de ce produit.

### Recherche et Développement

Pour le traitement de l'acromégalie, Somatuline® Autogel® a fait l'objet d'un dépôt de demande de mise sur le marché validé par la Food and Drug Administration (FDA) le 29 décembre 2006, avec une date de fin du premier examen du dossier (*Prescription Drug User*

*Fee Act*) prévue le 30 août 2007. Des essais cliniques complémentaires des phases III et IV de Somatuline® Autogel® sont planifiés pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis et en Europe.

Le Groupe poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une durée d'environ trois mois. Le développement de cette nouvelle formulation est au stade préclinique, une expérience de phase I avec la première formulation candidate s'étant révélée négative.

Au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) a initié début 2007 des essais cliniques de phase II de Somatuline® Autogel® pour le traitement symptomatique de l'acromégalie.

### Principe actif

Le principe actif de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® est le lanréotide qui agit comme un inhibiteur de la croissance et de la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, exocrines et paracrines. Il est particulièrement efficace

pour inhiber la sécrétion des hormones de croissance et des hormones sécrétées par l'appareil digestif.

### Indications

Somatuline® est prescrit dans le traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocriniennes.

### Somatuline® Autogel® : une galénique plus performante

Ipsen 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 semisolide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même la libération prolongée. Somatuline® Autogel® libère le principe actif 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 et est donc plus facile à administrer.

## > Endocrinologie



# NutropinAq®

*NutropinAq®, formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante, destiné aux patients présentant un retard de croissance, a été développé par Genentech. Une demande d'extension d'indication pour le traitement des petites tailles idiopathiques est actuellement à l'étude.*

### Commercialisation

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. Au 31 décembre 2006, des autorisations de mise sur le marché ont été obtenues par le Groupe dans 31 pays (dont 25 en Europe). Le produit a été lancé dans plus de 20 pays européens au cours des années 2005 et 2006.

### Recherche et Développement

Dans le cadre de son accord conclu en septembre 2002 avec Genentech, le Groupe a reçu une copie du dossier d'enregistrement constitué par Genentech et déposé auprès de la FDA en janvier 2004 en vue d'une extension d'indication pour le traitement des petites tailles idiopathiques. Ipsen a déposé en avril 2006 un dossier en vue d'une demande

d'extension dans cette indication auprès de l'EMA.

Ipsen poursuit en outre des travaux de Recherche et Développement visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormone de croissance recombinante.

### Principe actif

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante qui s'utilise 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.

### Indications

NutropinAq® est utilisé :

- pour le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène ;
- pour le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner ;
- pour le traitement des enfants pré-pubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance

rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale ;

- pour le traitement des adultes présentant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte.



## > Désordres neuromusculaires



# 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 le 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.*

### Commercialisation

Dysport® a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Au 31 décembre 2006, ce produit était enregistré dans plus de 70 pays. En 2006, 44,4 % du chiffre d'affaires relatif à Dysport® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

En mars 2006, Ipsen a conclu un accord de développement et de distribution avec le groupe Medicis en vertu duquel il a accordé à Medicis le droit exclusif de développer, vendre et commercialiser certaines formulations de la toxine botulique pour 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®.

Par ailleurs, en février 2007, Ipsen a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, de promotion et de distribution de son produit à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires.

### Recherche et Développement

En 2006, Ipsen a terminé le recrutement des patients des études cliniques de phase III avec Dysport® aux États-Unis pour le traitement du torticolis spasmodique. Dysport® fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase III aux États-Unis, pour des indications de médecine esthétique (rides intersourcilières) sous la responsabilité de Medicis, dans le cadre de l'accord de développement et de distribution conclu avec cette société par le Groupe. Sous réserve de résultats positifs, le dépôt d'un dossier d'enregistrement auprès de la FDA par Medicis est prévu en 2007, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®. En ce qui concerne l'utilisation de la toxine botulique dans les indications de médecine esthétique, le processus de revue réglementaire auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est en cours. Dans ce contexte, Ipsen a décidé, dans le cadre de son partenariat avec Galderma, d'optimiser le profil

du produit en incluant le plus tôt possible en 2007 dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché les résultats complets des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit effectuées par son partenaire Medicis aux États-Unis.

### Principe actif

Le principe actif de Dysport® est un complexe de neurotoxine botulique de type A qui agit au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle cible.

### Indications

Torticolis spasmodique, infirmité motrice cérébrale (IMC) chez l'enfant et blépharospasme/spasme hémifacial.

Des produits  
qui ont fait  
leurs preuves

> Gastro-  
entérologie



## Smecta®

*Smecta® est une formulation orale conçue par le Groupe. Ce produit est utilisé dans le traitement des diarrhées chroniques et aiguës de l'adulte et de l'enfant, et dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et des coliques.*

### Commercialisation

Le Groupe a lancé Smecta® en France en 1977. Au 31 décembre 2006, le Groupe bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays. En 2006, 33,2 % et 32,6 % du chiffre d'affaires relatif à Smecta® ont été réalisés respectivement en France et en Chine, les deux principaux marchés de ce produit.

### Recherche et Développement

Ipsen a déposé en février 2007, auprès des autorités françaises, une demande de variation de dossier pour l'enregistrement d'un nouvel arôme de Smecta®.

### Principe actif

Le principe actif de Smecta® est la diosmectite, une argile naturelle traitée en vue d'une utilisation thérapeutique.



## > Gastro-entérologie



# Forlax®

*Forlax® est un laxatif oral conçu par le Groupe.  
Il est utilisé dans le traitement de la constipation.*

### Commercialisation

Le Groupe a lancé Forlax® en France en 1996 et a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans plus de 60 pays. En 2006, 82,7 % du chiffre d'affaires relatif à Forlax® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

### Principe actif

Le principe actif de Forlax® est le Macrogol 4000, un polymère linéaire de polyéthylène glycol.

## > Troubles cognitifs



# Tanakan®

*Tanakan® est une formulation orale d'EGb 761®, un extrait végétal standardisé et breveté de feuilles de Ginkgo biloba (arbre diociacé de la famille des Ginkgoaceae) qui assure une composition constante des différents composants actifs pharmacologiquement. Il a été initialement développé pour le traitement de divers troubles vasculaires et neurologiques, notamment le traitement des altérations cognitives liées au vieillissement, des déficiences physiopathologiques, des vertiges, des acouphènes, des baisses aiguës ou chroniques de l'audition et des déficits rétinien (altération de la vision).*

### Commercialisation

Tanakan® a été initialement lancé en France en 1975. Au 31 décembre 2006, 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 des démences de type Alzheimer, accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs. En 2006, 75,2 % du chiffre d'affaires relatif à Tanakan® ont été réalisés dans les principaux pays d'Europe de l'Ouest.

### Recherche et Développement

Le Groupe est engagé dans l'évaluation de l'EGb 761®, l'extrait de Ginkgo biloba présent dans Tanakan®, pour le traitement des désordres neurodégénératifs tels que le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Plus de 8 000 patients sont impliqués dans ces programmes de recherche, et huit études cliniques sont actuellement

en cours, certaines étant réalisées aux États-Unis par les National Institutes of Health et d'autres en Europe par Ipsen (étude GuidAge notamment).

### Principe actif

Le principe actif de Tanakan®, l'EGb 761®, est obtenu par extraction des feuilles de Ginkgo biloba, dont la culture est réalisée dans des conditions contrôlées dans des plantations conçues à cet effet. Il contient des substances naturelles avec des activités antioxydantes, neuroprotectrices et vasoactives (agent qui augmente le diamètre des vaisseaux capillaires et améliore donc la microcirculation).

### Indications

Troubles cognitifs du sujet âgé, déficience physiopathologique, troubles cochléo-vestibulaires et rétinien.

> Cardio-vasculaire



## Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup>

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

### Commercialisation

Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> en France depuis le mois de mai 2003. En 2006, ces deux produits ont réalisé un chiffre d'affaires de 50,7 millions d'euros.

### Principe actif

Nisis<sup>®</sup> est une formule orale contenant du valsartan et Nisisco<sup>®</sup> du valsartan et de l'hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le principe actif de Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup> est le valsartan, composé synthétique antagoniste de l'angiotensine II.





- 700 collaborateurs en Recherche et Développement
- Dépenses 2006 : 20,7 % du chiffre d'affaires consolidé
- Centres de Recherche et Développement à Paris, Boston, Barcelone et Londres



# RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Une recherche ciblée sur les maladies hormono-dépendantes, l'ingénierie des peptides et des protéines, et l'innovation galénique.

La Recherche et Développement du Groupe est axée à la fois sur des programmes de découverte et de développement de nouvelles molécules comme sur des programmes portant sur la gestion du cycle de vie des produits d'ores et déjà commercialisés (développement de nouvelles formulations ou extension d'indications et enregistrement de produits dans de nouvelles zones géographiques). L'effort important de R&D est en outre complété par une politique active de partenariats.

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

# Des plates-formes technologiques intégrées

*L'intégration des plates-formes technologiques favorise la découverte de produits innovants destinés au traitement de maladies gravement handicapantes ou mortelles dans les domaines thérapeutiques ciblés du Groupe.*

### L'ingénierie des peptides

Cette technologie est centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. Ces études sont menées par le centre de recherche de Boston (États-Unis).

Les programmes de R&D d'Ipsen reposent sur quatre plates-formes technologiques : ingénierie des peptides, ingénierie des protéines, chimie médicinale et innovation galénique. Cette gamme de technologies est nécessaire pour la réalisation des objectifs du Groupe :

- répondre à des besoins médicaux non satisfaits ;
- optimiser l'efficacité des principes actifs ;
- améliorer la qualité de vie des patients ;
- faciliter l'utilisation de ces produits par les personnels soignants.

### L'ingénierie des protéines

Elle a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de leurs séquences. Ces études sont menées par le centre de recherche de Boston (États-Unis).

### La chimie médicinale

Sa mission : découvrir des inhibiteurs d'enzymes, des agents protecteurs des mitochondries, ainsi que des ligands non peptidiques (molécules qui se lient à un ou plusieurs récepteurs de façon préférentielle) de récepteurs hormonaux spécifiques. Les études en chimie médicinale sont conduites dans le centre de recherche du Groupe situé à Paris (France). Avec l'acquisition de la société anglaise Sterix en février 2004, Ipsen s'est doté d'une compétence supplémentaire dans la conception de médicaments dérivés des hormones stéroïdiennes. Par ailleurs, par le biais des accords conclus avec la

société anglaise Spirogen en 2003, le Groupe a étendu le champ d'application de sa plate-forme de chimie médicinale en obtenant l'accès à une technologie permettant le ciblage de régions spécifiques des gènes contrôlant leur expression.

### L'innovation galénique

Elle se donne pour objet la création et le développement de formulations innovantes pour des produits nouveaux ou existants, afin d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants. Ces recherches sont conduites dans le centre de recherche du Groupe situé à Barcelone (Espagne). L'une des spécificités de la recherche d'Ipsen réside dans l'approche convergente entre la création de nouvelles entités chimiques et la mise au point de formulations à libération contrôlée.

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

# Des équipes internationales en réseau



*Ipsen a établi un réseau international de centres de Recherche et Développement localisés dans des zones géographiques qui lui donnent accès à une compétence majeure en matière de recherche universitaire, et à un personnel expérimenté en matière de procédés technologiques et de développement.*

### Paris (France)

Le centre de Paris, spécialisé en chimie médicinale, a été ouvert en 1969. Une nouvelle installation a été construite en 1996 dans laquelle une équipe de chercheurs (chimistes, biologistes et pharmacologues) a notamment pour mission de découvrir des nouvelles entités chimiques, en ayant recours au criblage à haut débit, à la chimie combinatoire et à la caractérisation précoce de leurs propriétés de distribution et d'élimination dans l'organisme. Les principaux domaines de recherche sont l'oncologie moléculaire et cellulaire ainsi que les pathologies neuromusculaires. Le Groupe héberge également à Paris une équipe de développement clinique qui assure la coordination d'essais cliniques dans le monde. Le développement analytique et la production des médicaments destinés aux essais cliniques sont localisés sur le site de Dreux (France).

### Boston (États-Unis)

Le centre de Boston est spécialisé dans la recherche sur les protéines et les peptides. Les chercheurs travaillent principalement dans trois domaines : chimie de synthèse, pharmacologie et biotechnologie. Le centre bénéficie de connaissances étendues en matière de mécanismes physiopathologiques hormono-dépendants dans lesquels les neuropeptides interviennent. Ipsen dispose également d'une équipe de recherche clinique et de développement, qui a pour mission de coordonner la recherche clinique en Amérique du Nord ainsi que les activités réglementaires du Groupe avec la FDA, aux États-Unis. Par ailleurs, en mars 2005, Ipsen a inauguré une unité de biotechnologie, qui vient compléter les activités du centre de Boston. Ce site héberge une équipe spécialisée dans les procédés de développement propres au génie génétique, la mise au point industrielle, l'analyse

et la formulation des protéines, la production, l'assurance qualité ainsi que le contrôle qualité. L'une des activités principales de ce site consiste à modifier la structure de protéines et de peptides endogènes afin d'améliorer leurs propriétés. Le remplacement de certaines séquences protéiques par des séquences différentes 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.

### Londres (Royaume-Uni)

Situés près de Londres, où se trouve l'EMA, les départements du développement clinique et des affaires réglementaires élaborent des stratégies de développement et d'enregistrement réglementaire et mettent en œuvre des programmes de

développement précliniques et cliniques l'application de ces stratégies. Ils coordonnent des essais cliniques internationaux multicentriques, compilent et analysent les résultats et soumettent les dossiers et demandes d'enregistrement aux autorités réglementaires internationales, afin de s'assurer que le Groupe recevra les approbations nécessaires à la commercialisation de ses produits dans les meilleurs délais. L'objectif principal des équipes de développement clinique est d'exécuter ou de faire exécuter des essais cliniques répondant strictement aux normes réglementaires et 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.

### Barcelone (Espagne)

Le centre de Barcelone est une unité de recherche spécialisée dans la découverte, la conception et le développement de systèmes d'administration avancée de médicaments. Son principal objectif est de déterminer les méthodes optimales d'administration de médicaments hautement actifs. Il est, par exemple, à l'origine de la formulation Autogel® de Somatuline®, qui libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant une période d'au moins vingt-huit jours. Cette recherche est essentielle à la mission qu'Ipsen s'est fixé d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de bénéficier de schémas thérapeutiques pratiques et de systèmes d'administration minimisant leur gêne. Le centre de Barcelone emploie des chercheurs, scientifiques et techniciens spécialisés en matière d'administration de médicaments et est assisté par un département pharmacocinétique intégré au groupe de développement clinique mondial.

## > Oncologie : franchise renforcée et gestion active du cycle de vie des produits

### Programmes de recherche

Les plates-formes technologiques du Groupe en ingénierie des peptides et des protéines ainsi qu'en chimie médicinale lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des cancers sous contrôle hormonal telles que :

- des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes ;
- des facteurs de croissance comme les prolactines, *Growth Hormone Releasing Hormone*, ou *Mullerian Inhibiting Substance* ;
- des enzymes régulatrices des cycles cellulaires (phosphatases notamment) ;
- des facteurs impliqués dans la transduction du signal intracellulaire et de l'angiogénèse.

Ces programmes de recherche sont menés en interne, avec la collaboration d'universitaires ou d'industriels. L'acquisition de Sterix, en février 2004, a permis à Ipsen d'avoir accès à de nouvelles possibilités dans la conception de médicaments dérivés des stéroïdes. Les hormones stéroïdiennes jouent un rôle central dans les processus qui contrôlent les fonctions vitales. L'équipe de l'université de Bath au Royaume-Uni, avec laquelle le Groupe

a conclu un accord de collaboration, a découvert une modification chimique qui, appliquée aux stéroïdes et à leurs dérivés, permet d'inhiber sélectivement les enzymes qui convertissent des stéroïdes précurseurs dans leur forme biologiquement active. Ipsen a l'intention, grâce aux collaborations nouées avec l'Imperial College de Londres et l'université de Bath, d'exploiter pleinement cette plate-forme technologique dans le domaine des cancers hormono-dépendants. L'accord avec la société Spirogen, conclu en mai 2003, a, en outre, permis au Groupe d'accéder à une plate-forme technologique qui permet d'identifier les gènes impliqués dans des pathologies graves telles que le cancer. Ipsen a un accès exclusif à cette technologie pour plusieurs gènes impliqués dans des cancers réfractaires aux thérapies traditionnelles.

### Programmes de développement

#### Décapeptyl®

En matière de gestion du cycle de vie de Décapeptyl®, Ipsen poursuit les développements suivants :

- le Groupe 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 pré-ménopause en comparant les modalités traditionnelles de traitement par une thérapie hormonale associant Décapeptyl® avec des agents supprimeurs d'oestrogènes, tels que l'Aromasin®, commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. L'hormonothérapie du cancer constitue en effet une alternative mieux tolérée que la chimiothérapie traditionnelle et est particulièrement adaptée aux traitements de longue durée ;
- développement de formulations à libération prolongée sur des durées supérieures à trois mois. Une formulation d'une durée minimale de quatre mois est actuellement

en phase III d'étude clinique et une formulation à libération prolongée sur six mois est actuellement en phase I d'étude clinique.

#### **Acapodene®**

Ipsen a acquis de GTX, Inc., société de biotechnologie spécialisée dans la santé masculine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene® (citrate de torémifène) de GTX, Inc. dans toutes les indications, à l'exception du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États indépendants). Acapodene®, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (« SERM »), et développé dans le contexte d'une nouvelle stratégie de modulation des récepteurs aux œstrogènes, est actuellement évalué dans le cadre d'études cliniques de phase III, distinctes pour deux indications :

- la première concerne le traitement des effets secondaires multiples liés à l'hormonothérapie anti-androgénique (*Androgen Deprivation Therapy*, ADT) dans le cancer avancé de la prostate (dose de 80 mg).
- la seconde porte sur la prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une néoplasie intraépithéliale de haut grade (*High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, HGPIN) (dose de 20 mg).

Ipsen détient les droits de commercialisation pour la première indication et une option pour la seconde.

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

Le BN 83495 et les molécules apparentées provenant de l'acquisition de Sterix sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme postménopausée. 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.

#### **Angiomates (STX 140)**

Les angiomates, correspondant à une famille de molécules provenant de l'acquisition de Sterix, sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples présentant des propriétés antiprolifératives (c'est-à-dire qui entraînent la mort de la cellule cancéreuse) et antiangiogéniques (c'est-à-dire qui détruisent le réseau vasculaire de la tumeur) ou cytotoxiques. Ces molécules sont actuellement dans la phase préclinique de leur développement et seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormono-

dépendantes et, selon toute probabilité, dans celui de certaines formes d'hémopathies malignes.

#### **BIM 46187**

Le BIM 46187 est une molécule antimorale 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 ou de la prostate.

#### BN 2629 (SJG-136)

Le BN 2629, produit originaire de la société Spirogen, est une molécule synthétique qui a démontré, lors de tests précliniques, sa capacité à bloquer le processus de prolifération cellulaire qui caractérise les maladies cancéreuses. Ce produit fait l'objet de trois études de phase I, sous différents régimes d'administration chez des patients porteurs de tumeurs métastatiques résistantes à certaines chimiothérapies. Le Groupe poursuit avec cette molécule des travaux *ex vivo* dans le domaine des leucémies réfractaires.

#### Le Groupe recherche un partenaire pour poursuivre le développement d'une famille brevetée d'agents cytotoxiques :

• **Diffmotécan.** Le diflomotécan (BN 80915) est un agent cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur de l'enzyme topoisomérase 1. Deux études cliniques de phase II dans le cancer du poumon sont terminées et n'ont pas atteint leurs objectifs de sécu-

rité et d'efficacité dans cette indication pour les dosages testés. Au cours des essais cliniques de phase I, le diflomotécan a présenté une biodisponibilité orale élevée, une faible toxicité gastro-intestinale et une toxicité hématologique non cumulative. Des investigations dans d'autres indications doivent être menées.

• **Élomotécan.** L'élomotécan (BN 80927) est un cytotoxique (destructeur de cellules) inhibiteur des enzymes topoisomérase 1 et 2 pour le traitement de certains cancers métastatiques avancés (côlon, sein et prostate). L'élomotécan est actuellement en phase I d'essais cliniques.

Le développement de ces agents cytotoxiques a été réalisé en collaboration avec Roche dans le cadre de l'accord de licence et de collaboration conclu en décembre 2002. Le Groupe et Roche ont mis un terme à cette collaboration en mai 2005.

> **Endocrinologie : un portefeuille de molécules de tout premier plan pour traiter les troubles de la croissance**

#### Programmes de recherche

Dans le domaine des troubles hypophysaires, Ipsen conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires tels que l'acromégalie. Le Groupe poursuit également des travaux en vue d'identifier des analogues de la somatostatine de seconde génération et des antagonistes de l'hormone de croissance. L'acromégalie était traitée par l'ablation chirurgicale de la tumeur bénigne, suivie d'une irradiation puis, si la tumeur ne répondait pas de façon satisfaisante, par l'administration d'un analogue de la somatostatine. Cependant, en raison de l'hétérogénéité de la tumeur, de nouveaux traitements sont nécessaires à un nombre substantiel de patients qui ne sont pas encore traités de façon satisfaisante. Le Groupe étudie actuellement des molécules dont le spectre d'activité est plus large et il espère qu'elles constitueront non seulement un traitement symptomatique de l'acromégalie, mais offriront de plus la possibilité de réduire la taille des tumeurs, éliminant de ce fait certaines limitations relatives aux traitements actuels (dopastatine). 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



tes d'un cancer ou les patients souffrant de maladies chroniques (ghréline, MSH/MC4). 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 à une hyperinsulinémie chez les patients obèses, qui se manifeste principalement par des risques cardio-vasculaires accrus. Ipsen poursuit également, en collaboration avec la société Astérior, la mise au point d'analogues de l'hormone de croissance.

## Programmes de développement

### Somatuline® Autogel®

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

- les essais cliniques de phase III aux États-Unis avec Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie sont terminés. Le dépôt du dossier d'enregistrement a été accepté par la FDA le 29 décembre 2006. La date de fin du premier examen (*Prescription Drug User Fee Act*) du dossier est prévue pour le 30 août 2007 ;
- des essais cliniques complémentaires de phase III et IV de Somatuline® Autogel® sont en cours en co-administration avec le pegvisomant commercialisé par Pfizer, d'autres sont planifiés pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes aux États-Unis et en Europe ;
- Ipsen poursuit également des travaux de développement de formulations à libération prolongée sur une durée supérieure à deux mois. Le développement de cette formulation est au stade préclinique, une étude de phase I avec la première formulation candidate s'étant révélée négative ;
- au Japon, le partenaire du Groupe (Teijin) a initié les essais de phase II avec Somatuline® Autogel® pour le traitement symptomatique de l'acromégalie ;
- Ipsen envisage l'obtention prochaine d'autorisations complémentaires de mise sur le marché de Somatuline® Autogel®, d'une part, en Pologne et Russie pour le traitement de l'acromégalie et des tumeurs

neuroendocriniennes, d'autre part, en France et en Allemagne pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes.

### NutropinAq®

En matière de gestion du cycle de vie de NutropinAq®, le Groupe poursuit les développements suivants :

- dans le cadre de son accord conclu en septembre 2002 avec Genentech, le Groupe a reçu une copie du dossier d'enregistrement constitué par Genentech et déposé auprès de la FDA en janvier 2004 en vue d'une extension d'indication pour le traitement des petites tailles idiopathiques. Le Groupe a déposé en avril 2006 un dossier en vue d'une demande d'extension dans cette indication auprès de l'EMEA ;
- le Groupe poursuit en outre des travaux de Recherche et Développement visant à mettre au point une formulation à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante.

### BIM 51077

Le BIM 51077 est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1*). Suite à l'accord signé en 2003, Roche a annoncé en juillet 2006 sa décision d'exercer son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée d'Ipsen. Cette décision s'appuie notamment sur les résultats des études de phase I et II obtenus avec le BIM 51077 et présentés lors du congrès scientifique de l'American Diabetes Association (ADA) à Washington en juin 2006. Ces données montrent que ce composé présente un profil d'efficacité et de tolérance conforme à la classe GLP-1 des incrétines et se prêterait au développement d'un système à libération contrôlée utilisant la technologie brevetée d'Ipsen. Ce système d'administration par voie sous-cutanée permettrait une diffusion du produit sur une période d'un jour, d'une semaine ou de deux semaines. Au Japon, le partenaire japonais du Groupe (Teijin) a achevé une phase I avec le BIM 51077, et prépare la réalisation d'autres études de phase I avec des formulations à libération prolongée.

### Increlex™

Increlex™ (injection de mécasérmine produite à partir d'ADN recombinant) est un traitement de substitution à base de facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine (rhIGF-1), indiqué pour le traitement à long terme du retard de croissance dû à une insuffisance primaire sévère en IGF-1 (IGFD) chez l'enfant. Le principe actif d'Increlex™ est identique à l'hormone naturelle IGF-1 produite par l'organisme en réponse à une stimulation par l'hormone de croissance. IGF-1 est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance staturale et doit être présent pour que les os, les cartilages et les organes de l'enfant grandissent normalement. Si l'IGF-1 n'est pas présent en quantité suffisante, l'enfant ne pourra pas atteindre une taille normale. Increlex™, autorisé par la FDA en août 2005 pour le traitement de l'insuffisance primaire sévère en IGF-1, est à la disposition des patients aux États-Unis. Par ailleurs, en décembre 2005, Tercica a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché d'Increlex™ dans l'Union européenne. Ce médicament y est désormais inscrit sur la liste des médicaments orphelins.



> **Désordres neuromusculaires : positionnement stratégique sur les indications thérapeutiques et partenariats en médecine esthétique**

### Programmes de recherche

Les programmes de recherche du Groupe en matière de désordres neuromusculaires sont essentiellement orientés sur l'identification de nouvelles formulations 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 qui sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique) dans le cadre de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou d'Huntington.

### Programmes de développement

#### Dysport®

En matière de gestion du cycle de vie de Dysport®, Ipsen poursuit les développements suivants :

- le Groupe a initié, en août 2005, des études cliniques de phase III avec Dysport®, aux États-Unis, pour le traitement du torticolis spasmodique. Ipsen envi-



sage de déposer un dossier de demande d'enregistrement auprès de la FDA en 2007 ;

- Dysport® (Reloxin®) fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase III aux États-Unis pour des indications de médecine esthétique (rides intersourcilières) sous la responsabilité de Medicis, dans le cadre de l'accord de développement et de distribution conclu avec cette société. Sous réserve de résultats positifs, le dépôt d'un dossier d'enregistrement auprès de la FDA par Medicis est prévu en 2007, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin® ;

- en ce qui concerne l'utilisation de la toxine botulique dans les indications de médecine esthétique, le processus de revue réglementaire auprès de l'AFSSAPS est en cours. Dans ce contexte, Ipsen a décidé, en accord avec son partenaire Galderma, d'optimiser le profil du produit, en incluant le plus tôt possible en 2007, dans son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les résultats complets des études cliniques sur l'efficacité et l'innocuité du produit, effectuées par son partenaire Medicis aux États-Unis.

## > Autres programmes

### Troubles cognitifs

#### Tanakan®

Ipsen s'attache à valider les bénéfices cliniques de Tanakan® dans le traitement d'altérations cognitives et comportementales chez les sujets âgés. Le Groupe est ainsi engagé dans l'évaluation de l'EGB 761®, l'extrait de Ginkgo biloba présent dans Tanakan®, pour le traitement des troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer. Plus de 8 000 patients sont impliqués dans ces programmes de recherche, et huit études cliniques sont actuellement en cours :

- les National Institutes of Health (États-Unis) sont les promoteurs de quatre essais cliniques :

- une étude relative à la prévention des troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment* - MCI) chez les patients âgés de plus de 85 ans ;

- une étude relative à la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 75 ans en bonne santé (« GEM ») le recrutement des 3 000 patients de cette étude est désormais terminé. Ils seront au minimum traités jusqu'en 2008 ;

- deux études pilotes sur les troubles cognitifs induits par des thérapies contre le cancer (chimiothérapie ou radiothérapie) ;

- le Groupe est, en outre, le promoteur de quatre autres études en Europe, parmi lesquelles :

- l'étude GuidAge, qui évalue 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 2 800 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 troubles cognitifs des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de troubles comportementaux et psychologiques associés (*Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia*) ;

- deux études pilotes destinées à tester l'efficacité de l'EGB 761® dans les troubles cognitifs liés à des pathologies diverses telles que la sclérose en plaques et les suites d'accidents vasculaires cérébraux.

L'ensemble de ces études cliniques, à l'exception de l'étude GuidAge, sont considérées comme des études de validation de concept (*proof of concept*) qui, en cas de succès, devront être confirmées par d'autres 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 aux fins d'obtention pour l'EGB 761® de l'indication de prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanée.

### Hématologie

Ipsen a également une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine). Ses recherches 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 plate-forme d'in-

génierie des protéines du Groupe. Ce produit (OBI-1) est destiné au traitement des hémophilies congénitales et acquises réfractaires au facteur VIII humain. OBI-1 est en cours d'études cliniques de phase II aux États-Unis. OBI-1 est fabriqué par Ipsen dans son unité de biotechnologie de Boston.

### Rhumatologie

Dans le cadre du partenariat conclu 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, un produit pour le traitement de symptômes associés à une hyperuricémie qui est actuellement en cours d'enregistrement par Takeda Abbott Pharmaceuticals (TAP) aux États-Unis. La FDA a émis en octobre 2005 une *approvable letter* suivie en août 2006 d'une deuxième *approvable letter*. Dans la perspective d'un possible lancement commercial de cette molécule en Europe, le Groupe, après évaluation du dossier soumis par TAP à la FDA en février 2006, en réponse à cette *approvable letter*, a décidé de soumettre un dossier de demande d'enregistrement auprès des autorités européennes. Ce dossier a été validé par l'EMA en octobre 2006 et est en cours d'examen.

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

# Neuf nouvelles molécules en développement clinique

*Le Groupe dispose actuellement de plusieurs molécules innovantes et de nouvelles formulations de médicaments existants en cours de développement préclinique ou clinique. Le tableau ci-contre résume les principaux programmes actuels de développement du Groupe. Ipsen estime qu'il est l'un des quelques groupes pharmaceutiques de sa taille capables d'entreprendre un nombre significatif de projets de Recherche et Développement dans ses domaines thérapeutiques ciblés.*

### Les études précliniques et cliniques :

- **Stade préclinique.** Les chercheurs du Groupe étudient, pendant deux à quatre ans en général, les effets des molécules innovantes candidates sur des systèmes cellulaires ou des organes isolés, in vitro ou chez l'animal, afin de mieux comprendre leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques. L'analyse des résultats de ces études permet de déterminer si le composé répond aux objectifs thérapeutiques fixés. Si tel est le cas, la poursuite du développement par la réalisation d'essais cliniques doit être soumise à l'approbation des autorités réglementaires compétentes ainsi que des comités d'éthique. Les essais cliniques ont pour but principal d'établir la preuve de la sécurité d'utilisation et de l'efficacité du futur médicament chez l'homme.
- **Phase I.** La phase I a pour objectif de procéder chez des volontaires sains (ou chez des malades en oncologie) à une évaluation à court terme de la sécurité d'emploi du médicament expérimental en fonction des doses administrées et d'établir un profil pharmacocinétique (absorption, métabolisme, distribution, élimination) et

pharmacodynamique préliminaire. Ces résultats associés à ceux des études pré-cliniques permettent de vérifier le degré de tolérance du produit et de confirmer la dose et le régime de traitement optimal pour assurer une efficacité maximale et des effets secondaires minimaux.

- **Phase II.** La phase II a pour but d'évaluer chez des malades les propriétés pharmacologiques du médicament et d'identifier l'index thérapeutique (rapport entre la dose active et la dose toxique) à une ou plusieurs des doses identifiées par la phase I. À ce stade, si l'activité thérapeutique et la tolérance du médicament sont confirmées, la décision peut être prise de réaliser des essais de phase III.

- **Phase III.** Les essais de phase III constituent le stade final des études cliniques entreprises avant le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces essais sont classiquement menés chez un nombre beaucoup plus important de patients que lors de la phase II et leur objectif est de fournir des données cliniques et statistiques fiables sur la tolérance et l'efficacité.

UN PIPELINE\* RICHE,  
MOTEUR DE LA  
CROISSANCE FUTURE

## Préclinique Oncologie

### Angiomates

Cytotoxique

### BIM 46187

Cytostatique, tumeurs solides

## Endocrinologie

### Hormone de croissance humaine à libération prolongée

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

### Dopastatine

Adénomes hypophysaires

\* au 31 mars 2007.

## Phase I Oncologie

### BN 83495 (STX 64)

Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs œstrogéniques

### BN 2629 (SJG-136)

Cancers métastatiques avancés

### Élomotécan (BN 80927)

Cancers métastatiques avancés

## Phase II Oncologie

### Diflomotécan (BN 80915)

Cancers métastatiques avancés

## Endocrinologie

### BIM 51077

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

## Hématologie

### OBI-1

Hémostase

## Phase III

## Oncologie

### Acapodene®

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

### Décapeptyl®

Thérapie hormonale combinée pour cancer du sein pré-ménopause

### Décapeptyl®

Cancer de la prostate – formulation 4 mois

## Endocrinologie

### Increlex™

Retard de croissance sévère chez l'enfant due à une insuffisance en IGF-1

Europe : revue réglementaire

### Somatuline® Autogel®

Tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques

### Somatuline® Autogel®

Co-administration avec le pegvisomant

### Somatuline® Autogel®

Acromégalie

États-Unis : revue réglementaire

### NutropinAq®

Petite taille idiopathique

Europe : revue réglementaire

## Désordres neuromusculaires

### Dysport®

Torticolis spasmodique

États-Unis : demande d'AMM prévue en 2007

### Reloxin®

Médecine esthétique

Europe : revue réglementaire

États-Unis : partenariat avec Medicis – demande d'AMM prévue en 2007

## Rhumatologie

### Febuxostat

Hyperuricémie symptomatique

Europe : revue réglementaire

## Troubles cognitifs

### Tanakan®

Altérations cognitives liées au vieillissement



Ipsen, un partenaire de référence  
pour l'industrie du médicament et  
des biotechnologies.

# PARTENARIATS

## Développer des partenariats stratégiques

Une politique active de partenariats : Ipsen a construit un important réseau d'alliances avec des centres de recherches d'excellence et avec des acteurs de premier plan de l'industrie pharmaceutique.

- Astérior
- Auxilium
- Bayer
- CEA
- Debiopharm
- Galderma
- Genentech
- GTx, Inc.
- Health Protection Agency (HPA)
- Indena
- Inserm
- Massachusetts General Hospital
- Medicis
- Merck Sharp & Dohme
- Novartis
- Octagen et Université Emory
- Radius
- Roche
- Schwabe
- Spirogen
- Teijin
- Tercica
- Université Tulane

## PARTENARIATS

# Une politique active d'alliances à travers le monde

## Oncologie

### GTx, Inc. (Memphis, États-Unis)

En septembre 2006, GTx, Inc. a concédé au Groupe une licence exclusive pour le développement et la commercialisation d'Acapodene®, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM), ainsi que tous produits contenant du torémifène, dans toutes indications, à l'exception du traitement et de la prévention du cancer du sein, en Europe (Union européenne, Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein et Communauté des États indépendants).

### Spirogen (Londres, Royaume-Uni)

Le Groupe a signé, en mai 2003, un accord partenariat avec la société Spirogen, qui est une société de biotechnologie anglaise. Ce partenariat est composé, d'une part, d'un accord de développement et de licence relatif au développement et à la commercialisation par le Groupe d'une molécule anticancéreuse brevetée, le BN 2629 (SJG-136), d'autre part, d'un accord de recherche d'autres molécules anticancé-

reuses par la mise en œuvre d'une technologie de ciblage de gènes brevetée par Spirogen.

### Massachusetts General Hospital (Boston, États-Unis)

Le Groupe a signé, en juin 2005, un contrat de collaboration avec le General Hospital Corporation, la structure de valorisation du Massachusetts General Hospital, pour la réalisation d'un programme de Recherche et Développement portant sur l'hormone *Mullerian Inhibiting Substance* dans le traitement du cancer.

En vertu de ce contrat, Ipsen dispose, d'une part, d'une option exclusive et mondiale sur les brevets détenus par le General Hospital Corporation sur l'hormone anti-mullérienne et, d'autre part, d'une option exclusive sur une licence exclusive et mondiale d'exploitation des résultats issus de la recherche et appartenant au General Hospital Corporation.

### Inserm (Paris, France)

En octobre 2005, Ipsen a signé 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 ayant trait notamment au traitement des cancers du sein et de la prostate.

## Endocrinologie

### Auxilium (Philadelphie, États-Unis)

En mars 2004, le Groupe a conclu un contrat de licence avec la société Auxilium pour la distribution de Testim® 50mg Gel, un gel s'appliquant sur la peau, dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Mexique, du Canada et du Japon. Ce produit a été développé par Auxilium sur la base de brevets appartenant à la société Bentley Pharmaceuticals. Le Groupe sera titulaire des autorisations de mise sur le marché qui seront obtenues. Cette licence comprend également le droit d'utilisation de la marque Testim®, appartenant à Auxilium.

### Genentech (San Francisco, États-Unis)

L'accord exclusif de distribution conclu en septembre 2002 avec Genentech porte sur NutropinAq®, une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante. Dans le cadre de cet accord, Ipsen dispose du droit exclusif de commercialiser, dans le monde entier (à l'exception de l'Amérique du Nord, du Mexique et du Japon), NutropinAq® et NutropinAq® Pen Cartridge® (configuration du dispositif utilisé pour l'administration quotidienne de la formulation liquide NutropinAq®) et toute amélioration de ces produits.

En novembre 2004, Ipsen a conclu avec Genentech un accord de R&D portant sur le développement de formulations à libération prolongée d'hormones de croissance recombinante utilisant les plateformes technologiques de Genentech, d'Ipsen ou de tiers.

### Roche (Bâle, Suisse)

Suite à l'accord d'option de licence signé en octobre 2003 par le Groupe avec différentes sociétés du groupe Roche, Roche a exercé le 19 juillet 2006 son option exclusive de licence, de développement et de commercialisation de la molécule antidiabétique brevetée du Groupe, le BIM 51077. Cet analogue du GLP-1 a démontré des

signes encourageants d'efficacité et les dernières données résultant des études cliniques des phases I et II ont montré que la molécule pouvait potentiellement être administrée plus aisément que les autres molécules de sa classe, facilitant ainsi l'observance des patients. Ces droits sont accordés exclusivement à Roche dans le monde entier, à l'exception du Japon, où ils sont partagés avec Teijin (partenaire japonais du





Groupe), et de la France, où le Groupe peut choisir d'exercer des droits de co-marketing.

### **Teijin** (Tokyo, Japon)

En juillet 2003, Ipsen a conclu avec Teijin une collaboration en matière de R&D. Cette collaboration concerne, d'une part le développement et la commercialisation au Japon par Teijin de quatre produits du Groupe, parmi lesquels Somatuline® Autogel® et BIM 51077, d'autre part le développement et la commercialisation par Ipsen en Europe du febuxostat, un produit de Teijin pour le traitement des symptômes associés à l'hyperuricémie.

### **Tercica** (Brisbane, Californie, États-Unis)

L'Assemblée générale des actionnaires de Tercica a approuvé le 12 octobre 2006 les accords conclus en juillet 2006 avec le Groupe consistant, d'une part, en deux accords de licence croisés et, d'autre part, en une prise de participation du Groupe de 25 % du capital de Tercica, assortie de certains droits pour augmenter ladite participation. Cette transaction a été finalisée le 13 octobre 2006.

Ainsi, Ipsen a concédé à Tercica les droits de développement et de commercialisation exclusifs de Somatuline® Autogel® (produit phare sur le marché de l'acromégalie en Europe) aux États-Unis et au

Canada, et Tercica a accordé à Ipsen les droits de développement et de commercialisation exclusifs d'Increlex™ (un produit phare aux États-Unis pour le traitement de la petite taille liée à une insuffisance primaire sévère en IGF-1, *Insulin like Growth Factor-1*) dans le monde entier, à l'exception des États-Unis, du Japon, du Canada, de Taïwan et de certains pays du Moyen Orient et d'Afrique du Nord. En outre, les deux sociétés se sont respectivement octroyé les droits de poursuivre le développement de nouvelles indications et améliorations de Somatuline® Autogel® et Increlex™.

## Accords autour de la toxine botulique

### Medicis (Scottsdale, États-Unis)

En mars 2006, le Groupe a conclu avec Aesthetica Ltd, une filiale de Medicis, un accord de développement et de distribution de certaines formulations de toxine botulique en médecine esthétique aux États-Unis, au Canada et au Japon, sous une marque autre que Dysport®, qui pourrait être Reloxin®.

### Galderma (Lausanne, Suisse)

Le Groupe a conclu un accord de distribution et de développement avec Galderma Pharma SA, une société suisse détenue conjointement par Nestlé et L'Oréal, pour la distribution de certaines formulations de toxine botulique dans le domaine esthétique dans l'Union européenne, en Russie (sous réserve d'un paiement complémentaire), dans les pays d'Europe de l'Est et d'Asie centrale, en Israël et au Liban.

## Autres accords

### Merck Sharp & Dohme Ltd (Hoddesdon, Royaume-Uni)

Le Groupe a conclu en janvier 2007 un accord de co-marketing en France d'Adavance™, une association fixe d'alendronate monosodique et de colecalciférol indiquée dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patients à risque d'insuffisance en vitamine D. Conformément aux stipulations de ce contrat d'une durée de dix ans, le Groupe assurera le marketing et la commercialisation de ce produit, sous le nom d'Adavance™ en France qu'il achètera exclusivement auprès de Merck Sharp & Dohme Ltd.

### Novartis (Bâle, Suisse)

En mars 2003, Ipsen a signé une série d'accords, comprenant notamment un accord de cession de marque avec sanofi aventis et un accord de distribution en France, avec Novartis, relatifs aux anti-hypertenseurs Nisis® et Nisco®, produits précédemment exploités et distribués par Aventis. La réalisation de la cession des autorisations de mise sur le marché est intervenue le 30 avril 2003.

### CEA (Paris, France)


En octobre 2005, Ipsen a signé 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.

### Radius (Cambridge, États-Unis)

En septembre 2005, Ipsen a signé un accord de licence avec la société Radius aux termes duquel le Groupe a conféré à Radius le droit exclusif de développer, fabriquer et distribuer une molécule appartenant au Groupe et dénommée BIM 44058 (ainsi que ses analogues) en utilisant la technologie de formulation retard mise au point par le Groupe et ce, pour le développement d'un médicament dans le domaine du traitement de l'ostéoporose.





Une politique construite dans  
le respect des conditions de travail,  
de l'environnement et de la diffusion  
du savoir.

# NOTRE ENGAGEMENT : RESPONSABILITÉ SOCIALE ET ENVIRONNEMENTALE

Ipsen, conscient de sa responsabilité sociale et environnementale, a pour objectif d'offrir de bonnes conditions de travail à ses collaborateurs et de respecter la planète.

Afin de contribuer à la diffusion des connaissances scientifiques, Ipsen a créé en 1983, sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen dont le but est de développer les échanges entre chercheurs et praticiens.



## RESPONSABILITÉ SOCIALE DE L'ENTREPRISE

# Partager le savoir et valoriser les compétences

*Ipsen a construit sa politique des ressources humaines sur quatre axes stratégiques :*

*la formation/développement, les rémunérations, le recrutement et les relations sociales.*

*Dans une structure fonctionnelle et matricielle, qui permet de soutenir l'ensemble des activités du Groupe dans tous les pays où il est implanté, les équipes des ressources humaines assistent les collaborateurs dans le cadre de cette politique et dans le respect des principes d'équité et de mérite.*

Le Groupe a choisi de formaliser des pratiques adoptées depuis plusieurs années déjà et de définir un cadre commun à ses actions : « Vision, Mission et Valeurs » constitue désormais le référentiel culturel du Groupe.

### Les valeurs du Groupe

Dans le cadre de la stratégie de croissance du Groupe, ce référentiel culturel permet de recentrer les projets d'Ipsen, de concrétiser les changements opérationnels réalisés depuis plusieurs années, de renforcer le sentiment d'appartenance au Groupe et de valoriser sa dimension éthique.

Ce référentiel culturel se définit au travers :

- d'une vision : innover pour mieux soigner ;
- d'une mission : être un groupe pharmaceutique international spécialisé, tourné vers l'innovation ;
- et de cinq valeurs :

– **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.

– **État d'esprit** : nous encourageons l'innovation et accueillons favorablement le changement. Nous concrétisons les 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.

– **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 que nous nous portons renforcent la qualité de nos

performances. Nous encourageons le développement individuel et celui de nos équipes, valorisons l'expertise et récompensons le succès.

– **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.

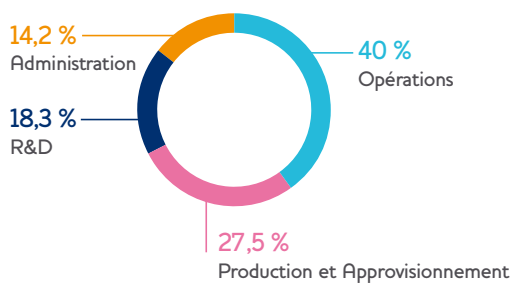
– **Éthique** : nous gagnons la confiance des autres grâce à une honnêteté et une sincérité constantes, en agissant de façon responsable. Nous adhérons aux normes d'éthique les plus strictes, sommes porteurs d'un esprit de responsabilité sociale et donnons priorité à l'intégrité des personnes et à leur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



## Près de 4 000 collaborateurs dans le monde en 2006

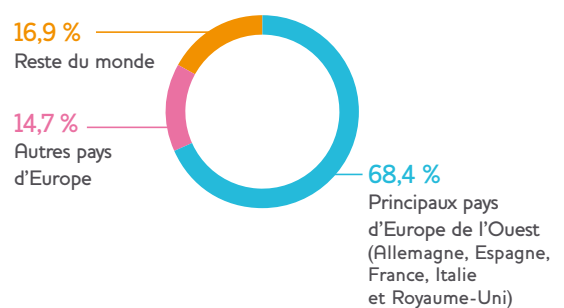
### Répartition de l'effectif

par famille professionnelle en 2006

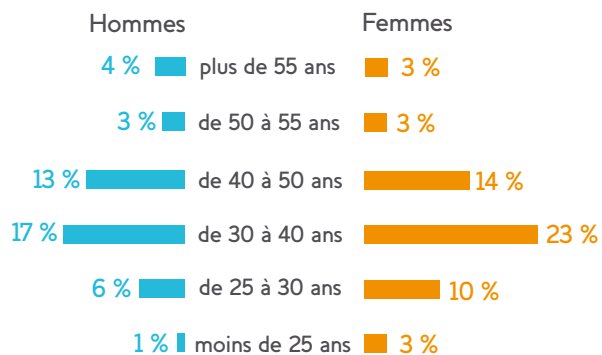


### Répartition de l'effectif

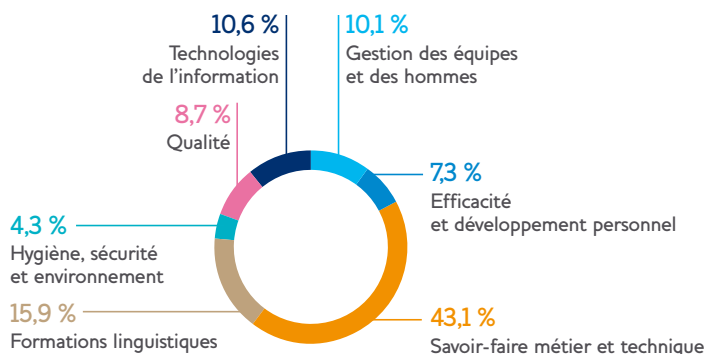
par zone géographique en 2006



### Répartition par âge en 2006



### Répartition des coûts pédagogiques en 2006



Total de l'investissement formation

**6,8 M €**



## Formation et développement

Ipsen a le souci constant de proposer à ses employés des formations de qualité, adaptées aux spécificités de chaque métier. Elles se déclinent en deux volets : au niveau central, des programmes sont organisés 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. En 2006, le Groupe a consacré 6,8 millions d'euros à la formation professionnelle continue, soit 2,92 % de sa masse salariale.

Le cadre commun à l'ensemble du Groupe (IDEA : *Ipsen Development and Education Academy*), mis en place fin 2005 afin de permettre le développement des initiatives de Formation, de Développement et d'Enseignement (TD&E : *Training, Development and Education*) continue d'évoluer pour soutenir à la fois la philosophie de la culture d'entreprise et la progression des personnes. IDEA est orienté vers six thèmes principaux :

- **les compétences clés**, pour faciliter le développement et l'évolution d'une culture d'entreprise ;
- **l'intégration des nouveaux collaborateurs**, selon un standard commun décliné au niveau local, par site et par zone géographique ; elle sera complétée par une e-intégration grâce à l'intranet et à un programme spécifique pour les managers ;
- **le collège jeunes diplômés**, pour attirer, fidéliser et accélérer le développement des jeunes diplômés à fort potentiel qui seront impliqués dans des missions clés au sein des différentes divisions du Groupe ;
- **le collège managers**, pour faire évoluer les superviseurs et managers vers un haut niveau de performance garantissant la cohérence des pratiques de gestion au sein du Groupe ;
- **le collège leaders**, pour développer le *leadership* des cadres supérieurs dans les applications stratégiques à long terme ;

• **l'image du Groupe**, afin de conforter la position du Groupe en tant qu'employeur de choix sur le marché actuel par une image de marque et une communication claire des pratiques et initiatives de gestion des ressources humaines du Groupe. Pour optimiser l'investissement continu dans les initiatives de formation et de développement, un réseau de collaborateurs, spécifiquement formés pour délivrer les programmes du Groupe, sera élargi au cours de l'année 2007.

Le processus d'évaluation de la performance du Groupe qui a été mis en place au cours de l'année 2006, 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, s'agissant des objectifs poursuivis et des besoins de développement.

## Rémunérations

La politique de rémunération d'Ipsen repose sur une approche globale (*Global Total Reward*) qui s'attache à valoriser l'ensemble des fonctions représentées, 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 le Groupe est implanté et sont adaptés au contexte socio-économique et juridique local.

Depuis 2006, les révisions salariales annuelles sont réalisées selon un concept commun et un planning identique pour l'ensemble du Groupe.

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 dans les sociétés du Groupe est dépendante du contexte local.

### Recrutement et évolution professionnelle

La politique de l'emploi menée par le Groupe vise principalement à disposer d'un personnel qualifié, formé et motivé pour assurer de façon optimale les diverses responsabilités et missions des métiers du Groupe.

Une attention particulière est portée aux procédures de recrutement qui sont organisées dans le respect des valeurs du Groupe. Ainsi, en 2006, 695 nouveaux collaborateurs ont rejoint Ipsen, dont 579 pour des emplois permanents.

La promotion interne est l'une des clés de la motivation des collaborateurs et de leurs responsables (4,8 % des collaborateurs ont changé de niveau hiérarchique en 2006).

### Relations sociales

La représentation des salariés est assurée dans chaque société du Groupe dans le respect de la législation locale applicable. En France, la représentation du personnel est désormais assurée dans le cadre d'une Unité Économique et Sociale, dotée d'un Comité Central d'Entreprise unique. La création de l'Unité Économique et Sociale permet par ailleurs de légitimer et de poursuivre le niveau de négociation retenu depuis 2004 au niveau du Groupe, lequel se poursuivra donc au niveau de l'Unité Économique et Sociale.

La fréquence des réunions de la Direction avec les représentants du personnel dépend également des législations locales applicables. Le Groupe veille à ce que les

droits et libertés des représentants du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés. Ainsi, en France, afin de garantir une égalité de traitement en matière de salaire et d'évolution d'emploi, les représentants du personnel bénéficient depuis 2006 d'un entretien spécifique avec leur supérieur hiérarchique et un représentant de la Direction des Ressources Humaines. Un accord spécifique aux représentants du personnel exerçant la profession de visiteurs médicaux a également été conclu en 2006, pour permettre à ces derniers de ne subir aucune baisse de leur rémunération variable du fait de l'exercice de leur mandat.

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.

PRÈS DE  
**700**  
NOUVEAUX  
COLLABORATEURS  
ont rejoint Ipsen en 2006

## RESPONSABILITÉ ENVIRONNEMENTALE DE L'ENTREPRISE

# Investir en respectant l'environnement

*La protection de l'environnement est un souci constant du Groupe. Des investissements sont régulièrement réalisés en ce sens. En 2006, Ipsen a développé sur la plupart de ses sites des campagnes de sensibilisation des utilisateurs à la consommation d'énergie et tous les investissements consommateurs d'énergie font désormais l'objet d'une évaluation et d'une revue énergétique par la direction industrielle du Groupe.*

La responsabilité de l'organisation de protection de l'environnement de chaque site est assignée à une personne nominativement identifiée. En 2006, 21 personnes étaient impliquées dans cette organisation à l'échelle du Groupe sous la direction du responsable de la fonction Hygiène-Sécurité-Environnement pour l'ensemble de la division industrielle.

### **Consommation d'énergie : la poursuite d'une meilleure efficacité énergétique**

La consommation d'énergie a augmenté de 5 % (contre une augmentation de 8,3 % entre 2004 et 2005), dans un contexte de hausse soutenue des volumes de production sur la plupart des sites et avec une croissance totale des volumes vendus de plus de 9,1 %. Les consommations par site suivent l'évolution des volumes de production réalisés, mais avec un décalage généralement favo-

nable et significatif. 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.

### **Consommation d'eau : une consommation maîtrisée malgré la croissance du chiffre d'affaires**

La consommation d'eau a baissé de 2,4 %. Grâce aux actions engagées en faveur du recyclage des eaux de procédés de fabrication et de lavage et à la recherche systématique des pertes en eau, la consommation d'eau est de mieux en mieux contrôlée.

### **Déchets solides et liquides**

La production de déchets a augmenté de 0,3 %, très inférieure à la progression des volumes de production sur la même

période. La part du recyclage est donc en progression continue au détriment de celles de l'incinération et de la mise en décharge. Des actions significatives sont engagées ou développées par la plupart des sites pour revaloriser une part plus volumineuse de leurs déchets. Citons, par exemple, le compostage de plus en plus important des déchets organiques à Cork (Irlande), le développement de la filière de recyclage des déchets papier/carton depuis 2005 à Tianjin (Chine) et, depuis 2006 à l'Isle-sur-la-Sorgue, et la mise en place du recyclage du dichlorométhane à Signes (France) en 2005.

### **Rejets aériens : une amélioration de la qualité des déchets**

Des efforts continus ont été entrepris depuis plusieurs années dans ce domaine : l'abandon de la consommation de fuel à Dublin (Irlande) fin 2003, et à Dreux (France) au 1<sup>er</sup> janvier 2005, ainsi que le projet d'abandon en 2007-2008 à Tianjin (Chine), sont autant de contributions à la diminution des tonnages de dioxyde de soufre liée à l'abandon ou à la réduction de l'usage du fuel.



### **Effluents : une évolution favorable du ratio effluents sur chiffre d'affaires**

Le volume des effluents a diminué de 12,5 %. 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.

### **Bruits**

Aucune problématique significative de nuisance sonore n'a été signalée sur les sites industriels du Groupe par rapport au voisinage (zones de nuisance limitées à des environnements non habités). La plupart des sites du Groupe sont situés loin des premières habitations et aucune remarque particulière n'a été relevée sur ce point par l'audit spécialisé réalisé en 2006.

### **Pollution des sols**

Ipsen attache une importance extrême à la question de l'impact de son activité sur les sols environnant ses usines. Il se réjouit donc qu'aucun cas de pollution des sols n'a été relevé sur les sites du Groupe en 2006.



FONDATION IPSEN

# Partager et faire progresser les connaissances

*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 de connaissances scientifiques. Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir. À chacune de ses actions, la Fondation Ipsen associe des partenaires du monde universitaire et scientifique internationaux pour exposer, en toute indépendance, les grandes problématiques sur lesquelles elle a choisi de se pencher et faire le point sur l'état des connaissances.*

## Colloques Médecine et recherche

La Fondation Ipsen réunit d'éminents experts dans le cadre des colloques Médecine et Recherche. Ces réunions internationales annuelles sont consacrées aux thèmes émergents de la médecine et de la biologie dans plusieurs domaines :

### La maladie d'Alzheimer

Depuis 1987, ce thème a fait l'objet de 21 colloques. En 2006, a eu lieu la commémoration du centenaire de la présentation par Alois Alzheimer du cas d'Auguste D. sur les lieux mêmes où il fut exposé : l'Institut de psychiatrie de Tübingen, en Allemagne. À cette occasion, tous les pionniers de la recherche

sur la maladie d'Alzheimer ont exposé les avancées majeures des deux dernières décennies. Le tout dernier colloque de cette série s'est déroulé le 16 avril 2007, sur les thèmes de la recherche actuelle, de la fonction synaptique et la plasticité dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies dégénératives.

### 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 14<sup>e</sup> colloque de cette série s'est tenu en avril 2006 et a traité des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'apprentissage et de la mémoire. Le colloque 2007 est consacré à un thème complètement nouveau : le rôle

des rétrotransposons dans la diversité neuronale et le développement cérébral.

### 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 2006, le 6<sup>e</sup> colloque de cette série a abordé un thème au carrefour de l'oncologie et de l'endocrinologie : le contrôle hormonal du cycle cellulaire. La prochaine réunion de cette série, prévue en décembre 2007, portera sur l'effet des hormones sur 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 2006, le colloque a été consacré aux effets de l'inflammation sur l'arbre vasculaire.

### 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. En 2006, la deuxième réunion a traité du lien éventuel entre inflammation et cancer. En 2007, le colloque de cette série est consacré aux métastases avec la participation des meilleurs spécialistes mondiaux, dont plusieurs prix Nobel.

### D'autres réunions internationales

La Fondation Ipsen a noué des partenariats avec des institutions et des organisations internationales, permettant de rassembler des experts de diverses disciplines, dont :

- l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : dès 1989, des rencontres ont abordé quelques-uns des sujets les plus débattus de la génétique humaine ;

- la Fondation nationale de gérontologie (FNG) : différents colloques ont abordé les thèmes de la démence et du vieillissement cognitif.

Trois nouvelles collaborations seront lancées en 2007, avec :

- le *Salk Institute* (La Jolla) et la revue *Nature*. Ce partenariat prend la forme d'une série de réunions annuelles consacrées à la complexité biologique. La manifestation inaugurale en janvier 2007 a eu pour thème les maladies de la transcription, sujet au cœur de l'actualité illustré quelques semaines plus tôt par l'attribution du prix Nobel de Chimie 2006 à l'un des intervenants, le professeur Kornberg ;

- la revue *Cell* et le Massachusetts General Hospital : cette série (*Exciting Biologies*) débutera en octobre 2007 par la réunion *Biology in Motion* ;

- la revue *Nature* : plusieurs rencontres auront lieu en 2007 aux États-Unis sous le label général *Emergence and Convergence*.

### Publications internationales

La Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse à la suite des colloques, diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections éditées en langue anglaise :

- *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 (190 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

La Fondation Ipsen récompense les pionniers de la recherche dans quatre domaines :

- **les neurosciences.** Le 17<sup>e</sup> prix Plasticité neuronale, créé en collaboration avec le Pr. Jean-Pierre Changeux, a été attribué en 2006 par un jury international présidé par le Pr. Joël Bockaert (Institut de génomique fonctionnelle, Montpellier) conjointement à trois chercheurs : les professeurs Eckhart D. Gundelfinger (*Leibniz Institute for Neurology*, Magdeburg), Mary B. Kennedy (*California Institute of Technology*, Pasadena) et Morgan Sheng (*Picower Institute for Learning and Memory*, MIT, Cambridge), pour leurs travaux sur le fonctionnement synaptique ;

- **la neuropsychologie.** Le prix Jean-Louis Signoret, attribué par un jury présidé par le Pr. Albert Galaburda (Université de Harvard, Boston) a été décerné en 2006 au Pr. Faraneh Vargha-Khadem (Institut de la santé infantile, Londres) pour ses recherches sur la mise en évidence de la mutation d'un gène impliquée dans le déficit linguistique de l'enfant ;

- **la longévité.** En 2006, le prix a été décerné au Pr. Cynthia Kenyon (université de Californie, San Francisco) pour ses travaux sur le décodage génétique du vieillissement du ver *C. elegans* ;

- **l'endocrinologie.** Le jury international présidé par le Pr. Iain Robinson (Institut national pour la recherche médicale, Londres) a sélectionné en 2006 le Pr. Roger Cone (*Oregon Health and Science University*, Portland) pour ses travaux relatifs aux peptides impliqués dans le métabolisme et l'obésité.







De bonnes performances 2006  
dans un environnement difficile.





# ÉLÉMENTS FINANCIERS CONSOLIDÉS 2006

Marge opérationnelle récurrente  
supérieure aux objectifs :  
23,7 % du chiffre d'affaires consolidé.

Résultat consolidé récurrent  
en forte croissance : + 15,6 %.

Flux record de trésorerie généré  
par l'activité : 328 millions d'euros.

Les informations financières pro forma présentent les comptes du Groupe pour l'année 2005 comme si la réorganisation juridique achevée fin juin 2005 était intervenue antérieurement au 1<sup>er</sup> janvier 2002.

## COMPTES DE RÉSULTAT CONSOLIDÉS

(Montants exprimés en milliers d'euros)	31/12/2006	31/12/2005 Pro forma	31/12/2005
Chiffre d'affaires	861 676	807 114	788 709
Autres produits de l'activité	83 581	80 738	75 046
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>945 257</b>	<b>887 852</b>	<b>863 755</b>
Coût de revient des ventes	(181 377)	(171 042)	(176 833)
Frais de recherche et développement	(178 348)	(169 025)	(167 571)
Frais commerciaux	(307 795)	(295 358)	(292 586)
Frais généraux et administratifs	(75 220)	(68 777)	(66 787)
Autres produits et charges opérationnels	(8 223)	1 169	1 185
Coûts liés à des restructurations	190	530	530
Pertes de valeur	(7 265)	-	-
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>187 219</b>	<b>185 349</b>	<b>161 693</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	7 974	1 952	1 312
Coût de l'endettement financier brut	(2 142)	(7 870)	(7 701)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>5 832</b>	<b>(5 918)</b>	<b>(6 389)</b>
Autres produits de charges financiers	(5 707)	(632)	(291)
Impôts sur le résultat	(40 891)	(34 208)	(32 643)
Quote-part de résultat dans les entreprises associées	(1 666)	-	-
<b>Résultat des activités poursuivies</b>	<b>144 787</b>	<b>144 591</b>	<b>122 370</b>
Résultat des activités non poursuivies	(290)	4 416	4 416
<b>Résultat consolidé</b>	<b>144 497</b>	<b>149 007</b>	<b>126 786</b>
- dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen S.A.	144 006	148 638	119 230
- dont part revenant aux intérêts minoritaires	491	369	7 556
Résultat de base par actions des activités poursuivies (en euros)	1,72	2,14	1,71
Résultat dilué par action des activités poursuivies (en euros)	1,72	2,14	1,71
Résultat de base par actions des activités non poursuivies (en euros)	0,00	0,06	0,06
Résultat dilué par action des activités non poursuivies (en euros)	0,00	0,06	0,06
Résultat de base par action (en euros)	1,71	2,20	1,77
Résultat dilué par action (en euros)	1,71	2,20	1,77

# BILANS CONSOLIDÉS

(Montants exprimés en milliers d'euros)	31/12/2006	31/12/2005
<b>ACTIF</b>		
Goodwills	188 836	188 836
Autres immobilisations incorporelles	68 203	39 800
Immobilisations corporelles	198 186	187 769
Titres de participation	1 825	2 656
Participations dans des entreprises associées	50 832	–
Autres actifs non courants	30 601	2 671
Actifs d'impôts différés	64 025	13 096
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>602 508</b>	<b>434 828</b>
Stocks	78 947	74 390
Clients et comptes rattachés	191 702	164 681
Actifs d'impôts exigibles	2 665	10 951
Autres actifs courants	44 601	42 966
Trésorerie et équivalents de trésorerie	285 459	202 034
<b>Total des actifs courants</b>	<b>603 374</b>	<b>495 022</b>
<b>Actifs de l'activité destinée à être abandonnée</b>	<b>8 391</b>	<b>12 659</b>
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>1 214 273</b>	<b>942 509</b>
<b>PASSIF</b>		
<b>Capital social</b>	<b>84 025</b>	<b>84 025</b>
Primes et réserves consolidées	506 244	420 591
Résultat de l'exercice	144 006	119 230
Écarts de conversion	(7 789)	(4 080)
<b>Capitaux propres - attribuables aux actionnaires d'Ipsen S.A.</b>	<b>726 486</b>	<b>619 766</b>
Part revenant aux intérêts minoritaires	1 419	1 334
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>727 905</b>	<b>621 100</b>
Provisions pour engagements envers les salariés	9 299	8 032
Provisions	11 421	8 266
Emprunts bancaires	6 286	37 751
Autres passifs financiers	15 313	15 508
Passifs d'impôts différés	2 371	1 358
Autres passifs non courants	172 270	–
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>216 960</b>	<b>70 915</b>
Provisions	5 323	3 309
Emprunts bancaires	6 973	7 074
Passifs financiers	2 251	1 760
Fournisseurs et comptes rattachés	100 269	107 045
Passifs d'impôts exigibles	27 215	2 223
Autres passifs courants	114 824	113 525
Concours bancaires	1 716	1 470
<b>Total des passifs courants</b>	<b>258 571</b>	<b>236 406</b>
<b>Passifs de l'activité destinée à être abandonnée</b>	<b>10 837</b>	<b>14 088</b>
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>1 214 273</b>	<b>942 509</b>

# TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS

(Montants exprimés en milliers d'euros)	31/12/2006	31/12/2005 Pro forma	31/12/2005
<b>Résultat consolidé</b>	<b>144 497</b>	<b>149 007</b>	<b>126 786</b>
Résultat net des activités non poursuivies	290	(4 416)	(4 416)
Quote-part du résultat des entreprises associées	1 666	-	-
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées</b>	<b>146 453</b>	<b>144 591</b>	<b>122 370</b>
<b>Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité</b>			
Amortissements, provisions et pertes de valeur	49 940	30 603	28 869
Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	1 562	276	276
Résultat des cessions d'actifs immobilisés	(877)	232	215
Quote-part des subventions virée au résultat	(112)	(135)	(81)
Écarts de conversion	694	(1 238)	(1 553)
Variation des impôts différés	(34 227)	(4 717)	(4 517)
Charges liées aux paiements sur base d'actions	3 282	3 355	3 355
Boni/mali sur cessions d'actions propres	221	-	-
Autres éléments sans incidence sur la trésorerie	690	-	-
<b>Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>167 626</b>	<b>172 967</b>	<b>148 934</b>
(Augmentation) / diminution des stocks	(4 644)	(5 315)	(8 100)
(Augmentation) / diminution des créances clients et comptes rattachés	(27 419)	(6 755)	(3 943)
(Diminution) / augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	(7 121)	9 192	8 049
Variation nette de la dette d'impôt sur les résultats	33 051	(15 110)	(16 357)
Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité	166 142	21 875	20 970
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>160 009</b>	<b>3 887</b>	<b>619</b>
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ À L'ACTIVITÉ</b>	<b>327 635</b>	<b>176 854</b>	<b>149 553</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(40 630)	(36 479)	(35 716)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(41 217)	(7 944)	(6 911)
Produits des cessions d'actifs incorporels et corporels	3 044	1 124	1 096
Acquisitions de titres de participation non consolidés	(15)	-	-
Acquisitions de participations dans des sociétés associées	(63 082)	-	-
Souscriptions d'obligation convertible	(20 966)	-	-
Versements aux actifs de régime	(4 226)	(1 400)	(1 400)
Incidence des variations du périmètre	-	-	(51 405)
Titres d'autocontrôle	(1 294)	-	-
Autres flux d'investissement	(1 028)	(426)	(475)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	5 796	(7 624)	(6 778)
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(163 618)</b>	<b>(52 749)</b>	<b>(101 589)</b>
Émission d'emprunts à long terme	-	13 052	13 052
Remboursement d'emprunts à long terme	(31 824)	(189 969)	(200 949)
Variation nette des crédits à court terme	(89)	(3 095)	(3 095)
Augmentation de capital d'Ipsen S.A.	-	9 088	133 616
Augmentation des primes d'émission ou d'apport	-	182 731	212 652
Dividendes versés par Ipsen S.A.	(50 407)	(29 303)	(29 303)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires	(358)	(300)	(300)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	464	(1 154)	(3 440)
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>(82 214)</b>	<b>(18 950)</b>	<b>122 233</b>
Impact activités destinées à être cédées/abandonnées	647	12 001	12 001
Incidence des retraitements pro forma	-	(10 150)	-
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE</b>	<b>82 450</b>	<b>107 006</b>	<b>182 198</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>200 564</b>	<b>92 763</b>	<b>17 742</b>
Incidence des variations du cours des devises	729	795	624
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>283 743</b>	<b>200 564</b>	<b>200 564</b>

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 et réalisation : Synelog

Crédits photographiques : Magnum/Paolo Pellegrin, Louis Monier, Pascal Dolemieux

\*Innover pour mieux soigner



[www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)